



(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/04 (2019.05); *C07D 471/14* (2019.05); *C07D 491/147* (2019.05); *A61K 31/437* (2019.05); *A61K 31/506* (2019.05); *A61P 1/06* (2019.05); *A61P 17/06* (2019.05); *A61P 19/02* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2016127230, 08.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.12.2014Дата регистрации:
12.09.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 08.12.2014

(45) Опубликовано: 12.09.2019 Бюл. № 26

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.07.2016

(86) Заявка РСТ:
EP 2014/076886 (08.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/086527 (18.06.2015)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

АЛЕКСАНДЕР Рикки Питер (GB),
 БРАУН Джулиен Алистэр (GB),
 ДЕЛИНЬИ Михаэль (BE),
 ХЕР Яг Паул (BE),
 ДЖЕКСОН Виктория Элизабет (GB),
 ЯДОТ Софие (BE),
 КРОПЛИН Борис (GB),
 МАК-КОСС Малколм (US),
 САБНИС Йогеш Анил (BE),
 СВИННЕН Доминик Луи Леон (BE),
 ВАН-ХАУТВИН Натали (BE),
 ЧЖУ Чжаонин (GB)

(73) Патентообладатель(и):

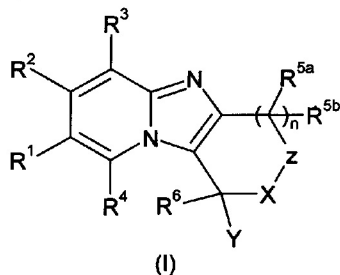
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2004/014900 A1, 19.02.2004. WO 03/014123 A1, 20.02.2003. RU 2441011 C2, 27.01.2012. Jouanisson A. и др.: "Reactivity of aminoethylimidazo[1,2-a]pyridine: access to aza-carboline series", Heterocycles, 1995, 41(1), стр. 21-28. Jouanisson A. и др.: "Access to Aza-carbolines by Annulation Reaction of Amino Derivatives of (см. прод.)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ TNF

(57) Реферат:

Изобретение относится области органической химии, а именно к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой n обозначает целое число, равное 1 или 2; Y обозначает арил, тиазол, пиримидин, пиазин, где любая из этих групп необязательно может содержать один или два заместителя, выбранных из диформетоксигруппы, триформетоксигруппы, метила, триформетила, метилсульфонил, галогена, метоксигруппы, циано; X и Z независимо обозначают гетероатом, выбранный из N или O; или незамещенную

линейную C₁-C₄-алкиленовую цепь; R¹ обозначает арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, выбранный из пиперидина, пиперазина, азетидина или пирролидина, гетероарил, выбранный из пиридина, пиримидина или пиразола, гетероарил(C₁-C₆)алкил, где гетероарил выбран из пиридина, пиримидина или пиразола, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, где гетероарил выбран из пиримидина и пиридина, а гетероциклоалкил выбран из морфолина, пиперазина, пиперидина, тетрагидрофурана, пирролидина, диоксидотetraгидротиофена, (C₃-C₇)циклоалкил-гетероарил-, где гетероарил выбран из пиразола и пиридина, гетероарил-арил-, выбранный из дигидроизоиндолила и триазиолила, где любая из этих групп необязательно может содержать один или два заместителя, выбранных из C₁-C₆-алкила, метоксигруппы, метокси(C₁-C₆)алкила, метилсульфонила, фенилсульфонила, ацетамида, метилкарбоксилата, трет-бутилкарбоксилата, циано, гидроксильного алкила, этоксикарбонила,

карбоксигруппы, метилпропаннитрила, пропанола, галоген(C₁-C₆)алкила; R² обозначает водород, галоген, трифторметил или циано; или C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкоксикарбонил; R³ и R⁴ независимо обозначают водород; R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород, гидроксигруппу; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил; и R⁶ независимо обозначает водород, гидроксигруппу. А также изобретение относится к фармацевтической композиции, на основании формулы (I), к применению соединения формулы (I) и способу лечения, основанному на использовании соединения формулы (I). Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, которые являются активными модуляторами активности TNF α человека и полезны для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориаза или воспалительной болезни кишечника. 6 н. и 14 з.п. ф-лы, 108 пр.

(56) (продолжение):

Imidazo(1,2-a)pyridine", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1996, 33(4), стр. 1247-1249. El Bousmaqui M. и др.: "Methodology to access tetrahydrodipyridoimidazole derivatives", *Heterocycles*, 2012, 85(9), стр.2135-2145.

R U 2 7 0 0 0 4 C 1

R U 2 7 0 0 0 4 C 1



(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 471/04 (2019.05); *C07D 471/14* (2019.05); *C07D 491/147* (2019.05); *A61K 31/437* (2019.05); *A61K 31/506* (2019.05); *A61P 1/06* (2019.05); *A61P 17/06* (2019.05); *A61P 19/02* (2019.05)

(21)(22) Application: 2016127230, 08.12.2014

(24) Effective date for property rights:
08.12.2014Registration date:
12.09.2019

Priority:

(22) Date of filing: 08.12.2014

(45) Date of publication: 12.09.2019 Bull. № 26

(85) Commencement of national phase: 11.07.2016

(86) PCT application:
EP 2014/076886 (08.12.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/086527 (18.06.2015)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
seksiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT

(72) Inventor(s):

**ALEKSZANDER Rikki Piter (GB),
 BRAUN Dzhulien Alister (GB),
 DELINI Mikhael (BE),
 KHER Yag Paul (BE),
 DZHEKSON Viktoriya Elizabet (GB),
 YADOT Sofie (BE),
 KROPLIN Boris (GB),
 MAK-KOSS Malkolm (US),
 SABNIS Jogesh Anil (BE),
 SVINNEN Dominik Lui Leon (BE),
 VAN-KHAUTVIN Natali (BE),
 CHZHU Chzhaonin (GB)**

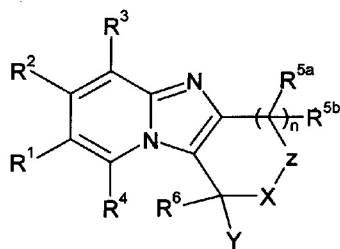
(73) Proprietor(s):

UCB BIOPHARMA SPRL (BE)**(54) CONDENSED TRICYCLIC IMIDAZOLE DERIVATIVES AS MODULATORS OF TNF ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry, specifically to a compound of formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in which n denotes an integer equal to 1 or 2; Y denotes aryl, thiazole, pyrimidine, pyrazine, where any of these groups can optionally contain one or two substitutes

selected from a difluoromethoxy group, trifluoromethoxy group, methyl, trifluoromethyl, methylsulphonyl, halogen, methoxy group, cyano; X and Z are independently denoted by a heteroatom selected from N or O; or unsubstituted linear C₁-C₄-alkylene chain; R¹ denotes aryl, C₃-C₇-heterocycloalkyl selected from piperidine, piperazine, azetidine or pyrrolidine, heteroaryl selected from pyridine, pyrimidine or pyrazole, heteroaryl (C₁-C₆) alkyl, where heteroaryl is selected from pyridine, pyrimidine or pyrazole, heteroaryl (C₃-C₇) heterocycloalkyl-, where heteroaryl is selected from pyrimidine and pyridine, and heterocycloalkyl is selected from morpholine, piperazine, piperidine,

tetrahydrofuran, pyrrolidine, dioxidotetrahydrothiophene, (C₃-C₇)cycloalkyl-heteroaryl-, where heteroaryl is selected from pyrazole and pyridine, heteroaryl-aryl-, selected from dihydroisindolyl and triazolyl, where any of these groups may optionally contain one or two substitutes selected from C₁-C₆-alkyl, methoxy groups, methoxy(C₁-C₆)alkyl, methylsulphonyl, phenylsulphonyl, acetamide, methylcarboxylate, tert-butyl carboxylate, cyano, hydroxyalkyl, ethoxycarbonyl, carboxy groups, methylpropane nitrile, propanol, halogen (C₁-C₆)alkyl; R² denotes hydrogen, halogen, trifluoromethyl or cyano; or C₁-C₆-alkyl, optionally substituted C₂-C₆-alkoxycarbonyl; R³ and R⁴

independently denote hydrogen; R^{5a} and R^{5b} independently denote hydrogen, hydroxy group; or R^{5a} and R^{5b} together with carbon atom to which they are attached, denote carbonyl; and R⁶ independently denotes hydrogen, hydroxy group. Invention also relates to a pharmaceutical composition based on formula (I), use of the compound of formula (I) and a method of treatment based on using the compound of formula (I).

EFFECT: technical result is obtaining novel heterocyclic compounds which are active modulators of TNF α activity human and are useful for treating and/or preventing rheumatoid arthritis, psoriasis or inflammatory bowel disease.

20 cl, 108 ex

R U 2 7 0 0 0 4 C 1

R U 2 7 0 0 0 4 C 1

Настоящее изобретение относится к классу конденсированных трициклических производных имидазола и к их применению в терапии. Точнее, настоящее изобретение относится к фармакологически активным замещенным конденсированным производным имидазопиридина. В частности, настоящее изобретение относится к дигидро-1H-пирано [4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридину, 1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-а:5,4-с']дипиридину, дигидро-1H-пирано-[3',4':4,5]имидазо[1,2-а]пиридину и тетрагидро-6H-циклогепта[4,5]имидазо[1,2-а]пиридину.

Эти соединения являются модуляторами передачи сигнала TNF α и поэтому полезны для применения в качестве фармацевтических средств, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, офтальмологических нарушений и онкологических нарушений.

TNF α является прототипическим представителем надсемейства белков фактора некроза опухоли (TNF), которые обладают общей основной функцией, регулированием жизнеспособности клеток и гибели клеток. Одной особенностью структуры, общей для всех известных представителей надсемейства TNF, является образование тримерных комплексов, которые связываются с конкретными рецепторами надсемейства TNF и активируют их. Например, TNF α существует в растворимой и трансмембранной формах и передает сигнал через два рецептора, известные как TNFR1 и TNFR2, в разные функциональные конечные точки.

В продаже уже имеются различные продукты, обеспечивающие модулирование активности TNF α . Все они утверждены к применению для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Все в настоящее время утвержденные к применению продукты являются макромолекулярными и действуют путем ингибирования связывания TNF α человека с его рецептором. Типичные макромолекулярные ингибиторы TNF α включают антитела к TNF α и растворимые белки слияния рецептора TNF α . Примеры имеющихся в продаже антител к TNF α включают полные антитела человека, такие как адалимумаб (гумира®) и голимумаб (симпони®), химерные антитела, такие как инфликсимаб (ремикаде®), и пэгилированные фрагменты Fab', такие как цертолизумабпегол (цимзия®). Примером имеющегося в продаже растворимого белка слияния рецептора TNF α является этанерцепт (энбрел®).

Представители надсемейства TNF, включая сам TNF α , участвуют в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно играют роль в ряде патологических состояний, имеющих важное значение в медицине (см., например, M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, 1082-1088; и F.S. Carneiro et al., J. Sexual Medicine, 2010, 7, 3823-3834).

Поэтому соединения, предлагаемые настоящим изобретением, являющиеся активными модуляторами активности TNF α человека, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечнососудистые нарушения; метаболические нарушения; офтальмологические нарушения; и онкологические нарушения.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезны для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно

использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений. В альтернативном варианте осуществления некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для присоединения к флуорофору с получением флуоресцентных конъюгатов, которые можно использовать при анализах (например, в исследование поляризации флуоресценции) для обнаружения фармакологически активных соединений.

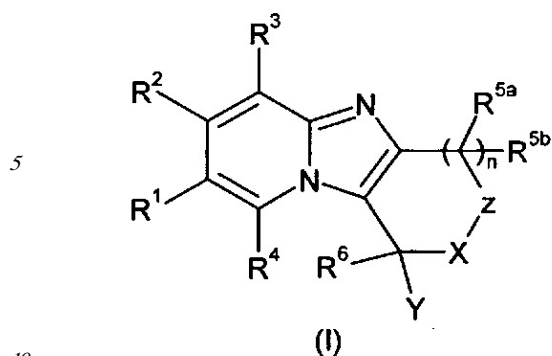
В находящихся одновременно на рассмотрении заявках на международные патенты WO 2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.), WO 2014/009295 (опубликована 16 января 2014 г.) и WO 2014/009296 (также опубликована 16 января 2014 г.) описаны конденсированные производные имидазола, которые являются модуляторами активности TNF α человека.

Однако ни в одном документе предшествующего уровня техники, имеющемся в настоящее время, не раскрыт и не предложен именно такой структурный класс конденсированных производных имидазопиридина, как предлагаемый в настоящем изобретении.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF α при исследовании с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного в настоящем изобретении. В действительности, при исследовании с помощью этого, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают значением IC₅₀, равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 20 нМ или менее (специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение).

Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют активность TNF α в имеющихся в продаже полученных из НЕК-293 клетках репортерной линии, известной как НЕК-Blue™ CD40L. Клетки этой линии являются стабильными трансфектантами, экспрессирующими SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) при регулировании минимальным промотором IFN β , слитым с 5 связывающими центрами NF- κ B. Секреция SEAP этими клетками с помощью TNF α стимулируется зависимым от концентрации образом. По данным биологического исследования НЕК-293, также называющегося в настоящем изобретении исследованием репортерного гена, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным 50 мкМ или менее, обычно равным 20 мкМ или менее, чаще равным 5 мкМ или менее, чаще равным 1 мкМ или менее, предпочтительно равным 500 нМ или менее, в идеальном случае равным 100 нМ или менее и более предпочтительно равным 20 нМ или менее (как и выше, специалист в данной области техники должен понимать, что меньшее значение IC₅₀ характеризует более активное соединение).

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу:



в которой

n обозначает целое число, равное 1 или 2.

Y обозначает C₃-C₇-циклоалкил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

15 X и Z независимо обозначают гетероатом; или карбонил, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d или -N(R^d); или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

20 R¹ и R² независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу, -OR^a, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SF₅, -NR^bR^c, -NR^cCOR^d, -NR^cCO₂R^d, -NHCONR^bR^c, -NR^cSO₂R^e, -N(SO₂R^e)₂, -NHSO₂NR^bR^c, -COR^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -CON(OR^a)R^b, -SO₂NR^bR^c или -S(O)(N-R^d)R^a; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, C₃-C₇-циклоалкил, C₄-C₇-циклоалкенил, C₃-C₇-циклоалкил(C₁-C₆)алкил, арил, арил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, C₄-C₉-гетеробициклоалкил, гетероарил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-циклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)-бициклоалкилгетероарил-, (C₄-C₉)бициклоалкенилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил-, гетероариларил- или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

40 R³ и R⁴ независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или -OR^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей;

45 R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, цианогруппу; или -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d), -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)-OR^d или -O(CO)-R^d; C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, арил, гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать

один или более заместителей; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил или $-C=N-OH$; и

R^6 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил или цианогруппу; или $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)-OR^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_7 -циклоалкил или C_3-C_7 -гетероциклоалкил, которые необязательно могут содержать один или более заместителей; и

R^a обозначает C_1-C_6 -алкил, арил, арил(C_1-C_6)алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, C_3-C_7 -гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарил(C_1-C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R^b и R^c независимо обозначают водород или трифторметил; или C_1-C_6 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, C_3-C_7 -циклоалкил(C_1-C_6)алкил, арил, арил(C_1-C_6)-алкил, C_3-C_7 -гетероциклоалкил, C_3-C_7 -гетероциклоалкил(C_1-C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1-C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или

R^b и R^c вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, обозначают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)тиазинан-4-ил, (оксо)тиазинан-4-ил или (диоксо)тиазинан-4-ил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и

R^d обозначает водород; или C_1-C_6 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, арил, C_3-C_7 -гетероциклоалкил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и

R^e обозначает C_1-C_6 -алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенному выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу, предназначенному для применения в терапии. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), определенному выше, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или его глюкуронидному производному, или его совместному кристаллу, предназначенному для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), определенного выше, его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения,

офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), определенное выше, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или его глюкуронидное производное, или его совместный кристалл, предназначенный для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенного выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его глюкуронидного производного, или его совместного кристалла, в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), определенного выше, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его глюкуронидного производного, или его совместного кристалла, в эффективном количестве.

Если для любой группы, содержащейся в соединениях формулы (I), приведенной выше, указано, что она является необязательно замещенной, то эта группа может являться незамещенной или содержать один или более заместителей. Обычно такие группы являются незамещенными или содержат один или два заместителя.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей описаны, например, в публикации Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений, предназначенных для применения в настоящем изобретении, включают соли присоединения с кислотами, которые, например, можно приготовить путем смешивания раствора соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат кислотный фрагмент, например, карбоксигруппу, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например, соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, соли кальция или магния; соли аммония; и соли, образованные с подходящими органическими лигандами, например, четвертичные аммониевые соли, и соли меглумина.

В объем настоящего изобретения входят сольваты соединений формулы (I),

приведенной выше. Такие сольваты можно получить с обычными органическими растворителями, например, углеводородными растворителями, такими как бензол или толуол; хлорированными растворителями, такими как хлороформ или дихлорметан; спиртовыми растворителями, такими как метанол, этанол или изопропанол; простыми эфирными растворителями, такими как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран; или сложноэфирными растворителями, такими как этилацетат. Альтернативно, сольваты соединений формулы (I) можно получить с водой и в этом случае они будут являться гидратами.

В объем настоящего изобретения также входят совместные кристаллы. Технический термин "совместный кристалл" используют для описания случая, когда нейтральные молекулярные компоненты содержатся в кристаллическом соединении при определенном стехиометрическом соотношении. Получение фармацевтических совместных кристаллов позволяет модифицировать кристаллическую форму активного фармацевтического ингредиента, что, в свою очередь, может изменить его физико-химические характеристики без ухудшения его необходимой биологической активности (см. публикацию *Pharmaceutical Salts and Co-crystals*, ed. J. Wouters & L. Quere, RSC Publishing, 2012). Типичные примеры веществ, образующих совместные кристаллы, которые могут содержаться в совместном кристалле вместе с активным фармацевтическим ингредиентом, включают L-аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, глутаровую кислоту, мочевины и никотинамид.

В объем настоящего изобретения входят пролекарства соединений формулы (I), приведенной выше. Обычно такие пролекарства являются функциональными производными соединений формулы (I), которые *in vivo* легко превращаются в необходимое соединение формулы (I). Обычные методики выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в публикации *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Подходящие алкильные группы, которые могут содержаться в соединениях, применимых в настоящем изобретении, включают обладающие линейной и разветвленной цепью C₁-C₆-алкильные группы, например, C₁-C₄-алкильные группы. Типичные примеры включают метильную и этильную группы и обладающие линейной или разветвленной цепью пропильную, бутильную и пентильную группы. Предпочтительные алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, 2,2-диметилпропил и 3-метилбутил. Являющиеся производными выражения, такие как "C₁-C₆-алкоксигруппа", "C₁-C₆-алкилтиогруппа", "C₁-C₆-алкилсульфонил" и "C₁-C₆-алкиламиногруппа", образуются соответствующим образом.

Выражение "C₁-C₄-алкиленовая цепь" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры включают метилен, этилен, метилметилен, этилметилен и диметилметилен.

Подходящие C₂-C₆-алкенильные группы включают винил и аллил.

Подходящие C₂-C₆-алкинильные группы включают этинил, пропаргил и бутинил.

Термин "C₃-C₇-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода, образованные из насыщенного моноциклического углеводорода, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие C₃-C₇-циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, бензоциклобутенил, циклопентил, инданил, циклогексил и

циклогептил.

Термин "C₄-C₇-циклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 7 атомов углерода, образованные из частично ненасыщенного моноциклического углеводорода. Подходящие C₄-C₇-циклоалкенильные группы включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

Термин "C₄-C₉-бициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные группы, содержащие от 4 до 9 атомов углерода, образованные из насыщенного бициклического углеводорода. Типичные бициклоалкильные группы включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил и бицикло[2.2.2]октанил.

Типичные (C₄-C₉)бициклоалкенильные группы включают бицикло[3.1.0]гексенил.

Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные карбоциклические ароматические группы, образованные из одного ароматического кольца или нескольких конденсированных ароматических колец. Подходящие арильные группы включают фенил и нафтил, предпочтительно фенил.

Подходящие арил(C₁-C₆)алкильные группы включают бензил, фенилэтил, фенилпропил и нафтилметил.

Термин "C₃-C₇-гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкильные группы включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, пирролидинил, индолинил, дигидроизоиндолил, изоиндолинил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил, хроманил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, гомопиперазинил, морфолинил, бензоксазинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиадизепанил, азоканил, (имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил и (диоксо)тиазинанил.

Термин "C₃-C₇-гетероциклоалкенил" при использовании в настоящем изобретении означает мононенасыщенные или полиненасыщенные моноциклические кольца, содержащие от 3 до 7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и могут включать их сконденсированные с бензольным кольцом аналоги. Подходящие гетероциклоалкенильные группы включают тиазолинил, имидазолинил, дигидропиранил, дигидротииопиранил и 1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

Термин "C₄-C₉-гетеробициклоалкил" при использовании в настоящем изобретении соответствует C₄-C₉-бициклоалкилу, в котором один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота. Типичные гетеробициклоалкильные группы включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-азабицикло[3.2.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]-гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло-[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил и 3,9-диазабицикло[4.2.1]нонанил.

Термин "C₄-C₉-спирогетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные бициклические кольцевые системы, содержащие от 4 до 9 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, в которых два цикла соединены общим атомом. Подходящие спирогетероциклоалкильные группы включают 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро-[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]-нонанил и 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил.

Термин "гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентные ароматические группы, содержащие по меньшей мере 5 атомов, образованные из одного кольца или множества конденсированных колец, в которых один или большее количество атомов углерода заменены одним или большим количеством гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота. Подходящие гетероарильные группы включают фурильную, бензофурильную, дибензофурильную, тиенильную, бензотиенильную, тиено[2,3-с]пирозолильную, тиено[3,4-б][1,4]диоксинильную, дибензотиенильную, пирролильную, индолильную, пирроло[2,3-б]пиридинильную, пирроло[3,2-с]пиридинильную, пирроло[3,4-б]пиридинильную, пирозолильную, пиразоло[1,5-а]пиридинильную, пиразоло[3,4-д]пиримидинильную, индазолильную, 4,5,6,7-тетрагидроиндазолильную, оксазолильную, бензоксазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, бензотиазолильную, изотиазолильную, имидазолильную, бензимидазолильную, имидазо[2,1-б]тиазолильную, имидазо[1,2-а]пиридинильную, имидазо[4,5-б]пиридинильную, пурильную, имидазо[1,2-а]пиримидинильную, имидазо[1,2-а]пиразинильную, оксадиазолильную, тиадиазолильную, триазолильную, [1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидинильную, бензотриазолильную, тетразолильную, пиридинильную, хинолинильную, изохинолинильную, нафтиридинильную, пиридазинильную, циннолинильную, фталазинильную, пиримидинильную, хиназолинильную, пиразинильную, хиноксалинильную, птеридинильную, триазинильную и хромонильную группы.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении включает атомы фтора, хлора, брома и йода, обычно фтора, хлора или брома.

Если соединения формулы (I) содержат один или большее количество асимметрических центров, то они могут существовать в виде соответствующих энантиомеров. Если соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, содержат два или большее количество асимметрических центров, то они также могут существовать в виде диастереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацематы.

Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные стереоизомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное. Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в виде таутомеров, например, таутомеров кетон ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) ↔ енол ($\text{CH}=\text{CHOH}$) или таутомеров амид ($\text{NHC}=\text{O}$) ↔ гидроксимин ($\text{N}=\text{COH}$). Формула (I) и формулы, приведенные ниже в настоящем изобретении, включают все отдельные таутомеры и все их возможные смеси, если не указано или не представлено иное.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так,

например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I), или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

В одном варианте осуществления n обозначает целое число, равное 1. В другом варианте осуществления n обозначает целое число, равное 2.

Обычно Y обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно Y обозначает арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный C_3 - C_7 -циклоалкил.

Во втором варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный арил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный арил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный арил.

В третьем варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил.

В четвертом варианте осуществления Y обозначает необязательно замещенный гетероарил. В одном воплощении этого варианта осуществления Y обозначает незамещенный гетероарил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает монозамещенный гетероарил. В другом воплощении этого варианта осуществления Y обозначает дизамещенный гетероарил.

Предпочтительно, если Y обозначает бензоциклобутенил, фенил, тиенил, тиазолил, пиридилил, пиримидинил или пиразолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если Y обозначает фенил, тиенил или тиазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если Y обозначает фенил, который необязательно может содержать один или более заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться во фрагменте Y , включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил,

(C₁-C₆)алкилсульфонилоксигруппу, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, ариламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, C₃-C₆-циклоалкилкарбонил, C₃-C₃-гетероциклоалкил-карбонил, карбоксигруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, C₁-C₆-алкиламиносульфони́л и ди(C₁-C₆)алкиламиносульфони́л.

Примеры конкретных заместителей для фрагмента Y включают фтор, хлор, бром, цианогруппу, нитрогруппу, метил, изопропил, трифторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонил-оксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, трет-бутиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, ацетиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, циклопропилкарбонил, азетидинилкарбонил, пирролидинилкарбонил, пиперидинилкарбонил, пиперазинилкарбонил, морфолинилкарбонил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминосульфони́л, метиламиносульфони́л и диметиламиносульфони́л.

Типичные примеры конкретных заместителей для фрагмента Y включают хлор, фтор, цианогруппу, метоксигруппу, метилсульфонил, трифторметоксигруппу и дифторметоксигруппу.

Типичные значения Y включают бензоциклобутенил, фенил, (метилсульфонил)фенил (включая 4-метилсульфонилфенил), бензонитрил (включая 2-бензонитрил, 3-бензонитрил и 4-бензонитрил), фторфенил (включая 2-фторфенил, 3-фторфенил и 4-фторфенил), хлорфенил (включая 2-хлорфенил, 3-хлорфенил и 4-хлорфенил), дифторфенил (включая 2,6-дифторфенил), (хлор)(фтор)фенил (включая 5-хлор-2-фторфенил и 2-хлор-5-фторфенил), дихлорфенил (включая 2,5-дихлорфенил и 2,6-дихлорфенил), метилфенил (включая 4-метилфенил), диметилфенил (включая 2,5-диметилфенил и 2,6-диметилфенил), (трифторметил)фенил [включая 2-(трифторметил)фенил], (хлор)(трифторметил)фенил [включая 5-хлор-2-(трифторметил)фенил], (метил)(трифторметил)фенил [включая 2-метил-5-(трифторметил)фенил], бис(трифторметил)фенил [включая 2,5-бис(трифторметил)фенил], метоксифенил (включая 2-метоксифенил), (дифторметокси)фенил [включая 2-(дифторметокси)-фенил, 3-(дифторметокси)фенил и 4-(дифторметокси)фенил], (бис-(дифторметокси))фенил [включая 2,5-(бис-(дифторметокси))-фенил и включая 2,6-(бис-(дифторметокси))-фенил], (дифторметокси)(фтор)фенил [включая 2-(дифторметокси)-5-фторфенил, 2-(дифторметокси)-3-фторфенил, 2-(дифторметокси)-4-фторфенил, 2-(дифторметокси)-5-фторфенил, 2-(дифторметокси)-6-фторфенил и 5-(дифторметокси)-2-фторфенил], (дифторметокси)(дифтор)фенил [(включая 2-дифторметокси-3,5-дифторфенил и дифторметокси-3,5-дифторфенил)], (хлор)(дифторметокси)фенил [включая 2-хлор-5-(дифторметокси)фенил, 5-хлор-2-(дифторметокси)фенил, 5-хлор-3-(дифторметокси)фенил и 6-хлор-2-(дифторметокси)фенил], (циано)(дифторметокси) [включая 6-циано-2-(дифторметокси)фенил] (трифторметокси)фенил [включая 2-(трифторметокси)фенил], метилсульфонилоксифенил, (хлор)(трифторметокси)фенил, [включая 3-хлор-6-трифторметоксифенил], (амино)(хлор)фенил [включая 5-амино-2-хлорфенил], метилтиенил [включая 3-метилтиен-2-ил], метилтиазолил (включая 2-метил-1,3-тиазол-4-ил и 4-метил-1,3-тиазол-4-ил), (хлор)тиазолил [включая 4-хлор-1,3-тиазолил], (хлор)(метил)тиазолил [включая 5-хлор-2-метил-1,3-тиазол-4-ил], диметилтиазолил [включая

2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил], пиридинил [включая пиридин-3-ил и пиридин-4-ил], (метил) (трифторметил)тиазолил [включая 2-метил-4-трифторметил-1,3-тиазолил], (диметокси) пиримидинил [включая 4,6-диметоксипиридин-5-ил] и (метокси)пиразинил [включая 5-метоксипиразинил].

5 Выбранные значения Y включают фенил, (метилсульфонил)фенил, бензонитрилхлорфенил, (хлор)(фтор)фенил, дихлорфенил, диметилфенил, (трифторметил)фенил, (дифторметокси)фенил, (бис-(дифторметокси))фенил (дифторметокси)(фтор)фенил, (дифторметокси)(циано)фенил, (дифторметокси)(дифтор) фенил, (хлор)(дифторметокси)фенил, (хлор)(трифторметокси)фенил, (хлор)(метил) 10 тиазолил, (хлор)тиазолил, (метил)(трифторметил)тиазолил, (диметокси)пиримидинил и (метокси)пиразинил.

Конкретные значения Y включают (дифторметокси)фенил, (дифторметокси)(фтор) фенил, (хлор)(дифторметокси)фенил и (дифторметокси)(циано)фенил.

Предпочтительные значения Y включают 2-дифторметоксифенил, 2-дифторметокси- 15 5-хлорфенил, 2-дифторметокси-6-хлорфенил, 2-дифторметокси-6-фторфенил и 2-дифторметокси-6-цианофенил.

В предпочтительном варианте осуществления Y обозначает 2-(дифторметокси)фенил.

В одном варианте осуществления X обозначает ковалентную связь; или гетероатом; или -S(O), -S(O)₂, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); или необязательно 20 замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь; и

Z обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь.

В другом варианте осуществления X обозначает необязательно замещенную линейную 25 или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь; и

Z обозначает ковалентную связь; или гетероатом; или -S(O), -S(O)₂, -S(O)(N-R^d), -NC (O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); или необязательно замещенную линейную или 30 разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь.

Обычно X обозначает гетероатом; или -S(O), -S(O)₂, -S(O)(N-R^d), -NC(O)R^d, -N(CO)- OR^d, -NS(O)₂R^d, -N(R^d); или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

35 Обычно X обозначает гетероатом; или -S(O), -N-R^d; или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

В первом варианте осуществления X обозначает ковалентную связь.

Во втором варианте осуществления X обозначает гетероатом. В одном воплощении 40 этого варианта осуществления X обозначает кислород. Во втором воплощении этого варианта осуществления X обозначает серу.

В третьем варианте осуществления X обозначает -S(O).

В четвертом варианте осуществления X обозначает -S(O)₂.

В пятом варианте осуществления X обозначает -S(O)(N-R^d).

45 В шестом варианте осуществления X обозначает -NC(O)R^d.

В седьмом варианте осуществления X обозначает -N(CO)-OR^d.

В восьмом варианте осуществления X обозначает -NS(O)₂R^d.

В девятом варианте осуществления X обозначает $-N(R^d)$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления X обозначает $-NH$.

В десятом варианте осуществления X обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Типичные значения X в этом варианте осуществления включают метилен ($-CH_2-$), (метил)метилен, этилен ($-CH_2CH_2-$), (этил)метилен, (диметил)метилен, (метил)этилен, пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), (пропил)метилен и (диметил)этилен и любая из этих цепей необязательно может содержать 1 или 2 заместителя. В одном воплощении этого варианта осуществления X обозначает незамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Во втором воплощении этого варианта осуществления X обозначает монозамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. В третьем воплощении этого варианта осуществления X обозначает дизамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь.

В одиннадцатом варианте осуществления X обозначает карбонил.

Конкретные значения X включают метилен, кислород и $-N-H$.

Обычно Z обозначает ковалентную связь; или гетероатом; или $-NC(O)R^d$, $-N(CO)-OR^d$, $-NS(O)_2R^d$, $-N(R^d)$; или необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь.

В первом варианте осуществления Z обозначает ковалентную связь. Во втором варианте осуществления Z обозначает гетероатом. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает кислород. Во втором воплощении этого варианта осуществления Z обозначает серу. В третьем варианте осуществления Z обозначает $-S(O)$. В четвертом варианте осуществления Z обозначает $-S(O)_2$. В пятом варианте осуществления Z обозначает $-S(O)(N-R^d)$. В шестом варианте осуществления Z обозначает $-NC(O)R^d$. В седьмом варианте осуществления Z обозначает $-N(CO)-OR^d$. В восьмом варианте осуществления Z обозначает $-NS(O)_2R^d$. В девятом варианте осуществления Z обозначает $-N(R^d)$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает $-NH$.

В десятом варианте осуществления Z обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Типичные значения Z в этом варианте осуществления включают метилен ($-CH_2-$), (метил)метилен, этилен ($-CH_2CH_2-$), (этил)метилен, (диметил)метилен, (метил)этилен, пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), (пропил)метилен и (диметил)этилен и любая из этих цепей необязательно может содержать 1 или 2 заместителя. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает незамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Во втором воплощении этого варианта осуществления Z обозначает монозамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. В третьем воплощении этого варианта осуществления Z обозначает дизамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь.

В одиннадцатом варианте осуществления Z обозначает карбонил.

Примеры типичных заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают галоген,

гидроксигруппу, оксогруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, арил, -C(O)R^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c
-S(O)(N-R^d)R^a и -SO₂NR^bR^c.

Конкретные значения Z включают метилен, кислород и -N-H.

5 В предпочтительном варианте осуществления X обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь; и

Z обозначает ковалентную связь; или гетероатом; или -NC(O)R^d, -N(CO)-OR^d, -NS
(O)₂R^d, или -N(R^d); или необязательно замещенную линейную или разветвленную
10 C₁-C₄-алкиленовую цепь.

В другом предпочтительном варианте осуществления Z обозначает ковалентную связь; или необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь; и

15 X обозначает гетероатом, -S(O) или -N-R^d.

Предпочтительно, если R¹ и R² независимо обозначают водород, галоген, цианогруппу, трифторметил; -S(O)₂(N-R^d), или -CO₂R^d; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкинил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, гетероарил,
20 (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил-(C₃-C₇)-гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)-алкилгетероарил-, (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)-бициклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-,
25 (C₃-C₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил-, гетероариларил-, или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R² обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или -OR^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей.
30

Обычно R³ обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу, -OR^a, -SR^a, -SOR^a или -SO₂R^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей.
35

Обычно R³ обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или -OR^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей.

40 Обычно R⁴ обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу; -OR^a, -SR^a, -SOR^a или -SO₂R^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей.

Обычно R⁴ обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу или -OR^a; или C₁-C₆-алкил, необязательно содержащий один или более заместителей.
45

Обычно R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу,

трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, или гетероарил и любая из этих групп необязательно может
5 содержать один или более заместителей.

Обычно R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил; $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, или гетероарил и любая из этих групп необязательно может
10 содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, гетероарил и любая из этих групп необязательно
15 может содержать один или более заместителей; и

R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, или трифторметил; или C_1-C_6 -алкил и эта группа необязательно может содержать один или более
20 заместителей.

Альтернативно, R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил или $-C=N-OH$.
25

Обычно R^6 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)_2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1-C_6 -алкил, C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкинил, арил, или гетероарил и любая из этих групп необязательно может
30 содержать один или более заместителей.

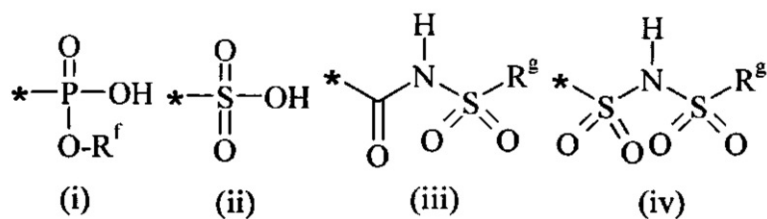
Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} и R^6 , включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из
35 группы, включающей галоген, галоген- (C_1-C_6) алкил, цианогруппу, циано (C_1-C_6) алкил, нитрогруппу, нитро (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C_2-C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу,
40 трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси (C_3-C_7) циклоалкилоксигруппу, C_1-C_3 -алкилендиоксигруппу, C_1-C_6 -алкокси (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкилтиогруппу, C_1-C_6 -алкилсульфинил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, арилсульфонил, (C_1-C_6) алкилсульфонил (C_1-C_6) алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино (C_1-C_6) алкил,
45 C_1-C_6 -алкиламиногруппу, ди (C_1-C_6) алкиламиногруппу, гидрокси (C_1-C_6) алкиламиногруппу, C_1-C_6 -алкоксиаминогруппу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкиламиногруппу, $[(C_1-C_6)$ -алкокси](гидрокси) (C_1-C_6) алкиламиногруппу, $[(C_1-C_6)$ алкилтио](гидрокси)- (C_1-C_6) алкиламиногруппу, N- $[(C_1-C_6)$ алкил]-N-

[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)-циклоалкиламиногруппу, (гидрокси)
 5 [(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]-аминогруппу,
 (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 оксо(C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкилгетероарил-
 аминогруппу, гетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 10 (C₁-C₆)алкилгетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу,
 N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₂-C₆)алкилкарбонил]аминогруппу,
 (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₃-C₆-алкенилкарбониламиногруппу, бис
 [(C₂-C₆)алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-
 15 [(C₃-C₇)циклоалкилкарбонил]аминогруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу,
 C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)-алкиламиногруппу,
 C₁-C₆-алкиламинокарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-
 [(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]-аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]
 аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу,
 20 карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси-
 (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил,
 (C₃-C₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил, (C₂-C₆)-алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил,
 карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил,
 25 C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)-алкоксикарбонил,
 C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, изостер карбоновой кислоты или
 пролекарственный фрагмент Ω, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил,
 C₁-C₆-алкиламинокарбонил, гидрокси(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)-
 30 алкиламинокарбонил, аминокарбонил(C₁-C₆)алкил, аминоссульфонил, ди(C₁-C₆)-
 алкиламиносульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]
 сульфоксиминил.

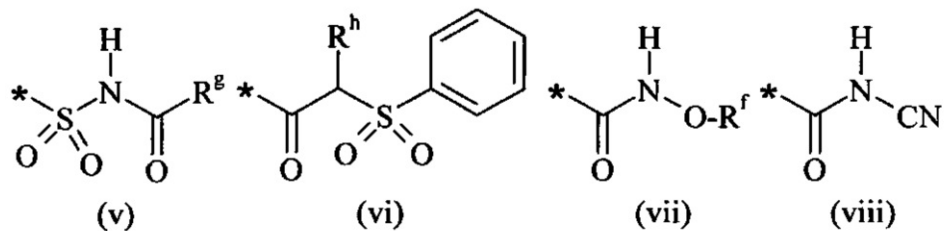
Выражение "изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент" означает
 35 любую функциональную группу, структура которой отличается от структуры фрагмента
 карбоновой кислоты, которую биологическая система распознает, как сходную с
 фрагментом карбоновой кислоты, и, таким образом, она способна имитировать
 фрагмент карбоновой кислоты или легко преобразовываться биологической системой
 во фрагмент карбоновой кислоты *in vivo*. Краткий обзор некоторых обычных изостеров
 40 карбоновых кислот приведен в публикации N.A. Meanwell в J. Med. Chem., 2011, 54, 2529-
 2591 (в частности, см. фиг. 25 и 26). Альтернативный изостер карбоновой кислоты
 описан в публикации N Pemberton et al. in ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3, 574-578. Типичные
 примеры подходящих изостеров карбоновых кислот или пролекарственных фрагментов,
 представленных с помощью Ω, включают функциональные группы формул (i)-(xliv):

45

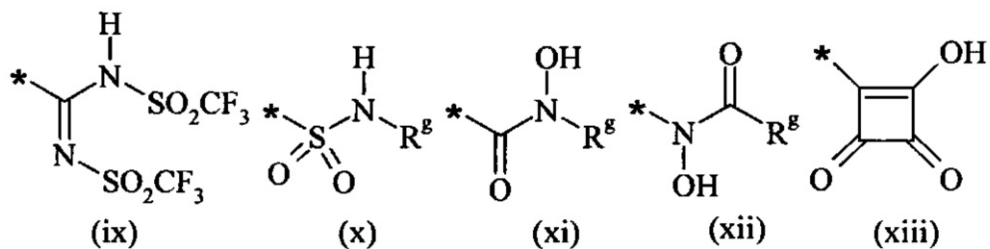
5



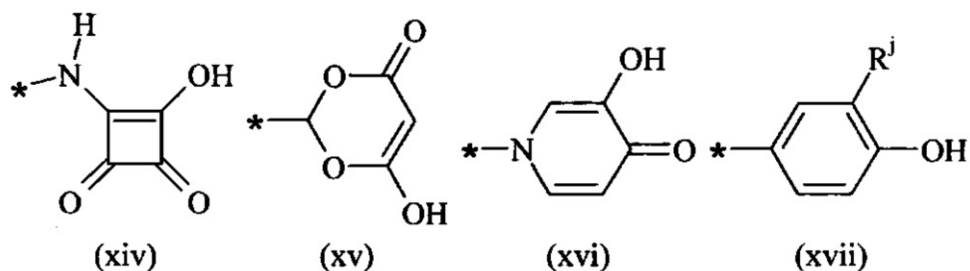
10



15

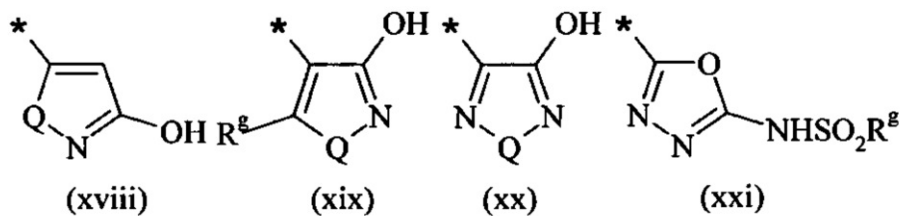


20

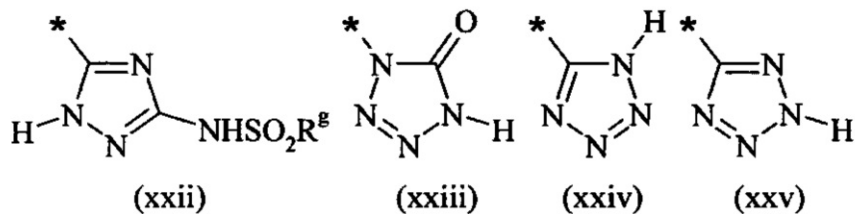


25

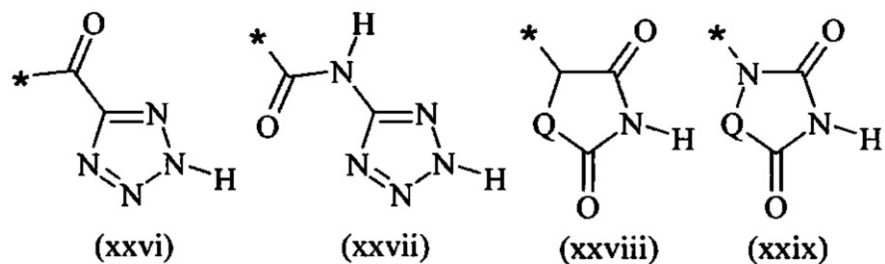
30



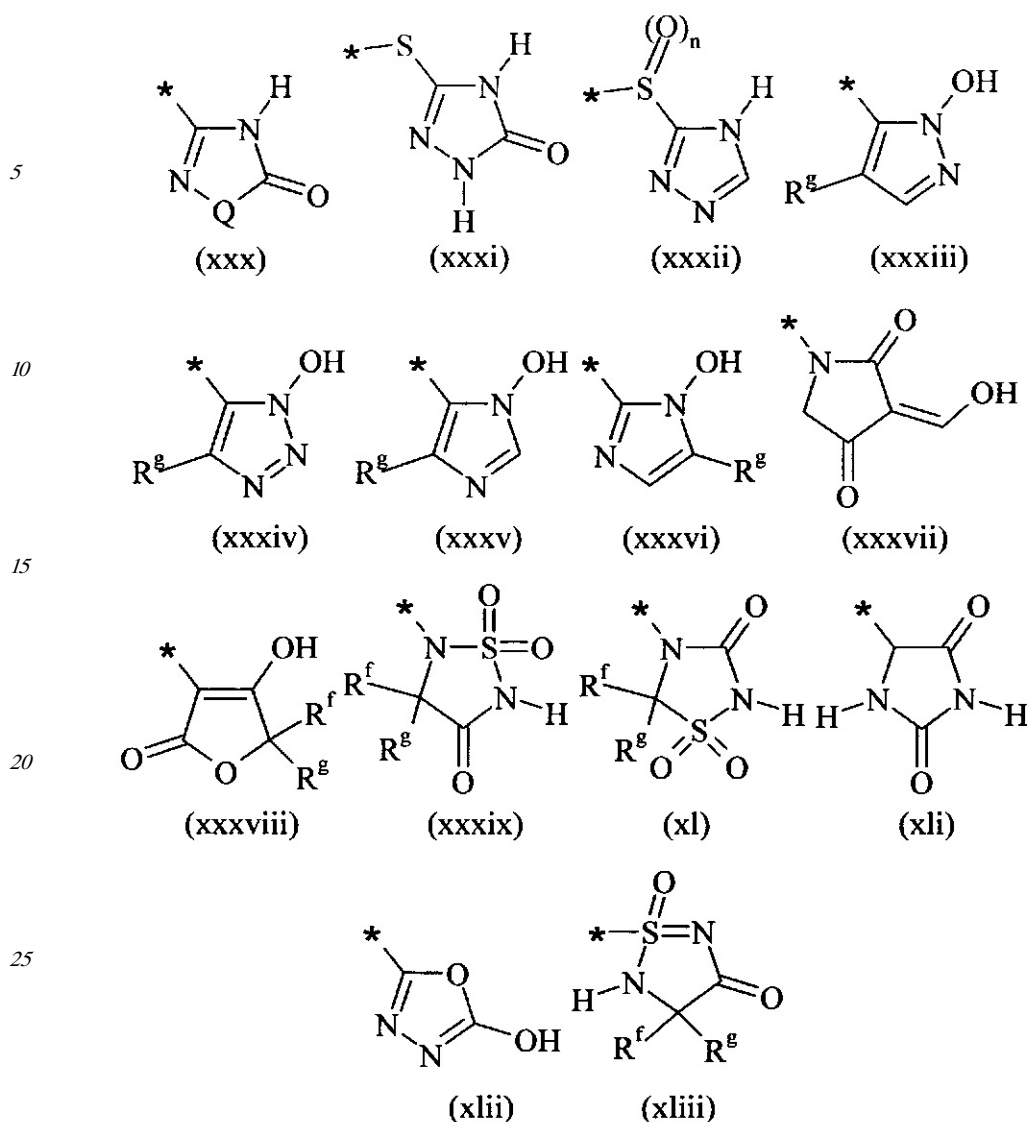
35



40



45



30 в которой
 знак звездочки (*) обозначает положение присоединения к остальной части молекулы;
 n равно 0, 1 или 2;

Q обозначает кислород или серу;

35 R^f обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил или $-CH_2CH(OH)CH_2OH$;

R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$;

R^h обозначает водород, цианогруппу или $-CO_2R^d$, где R^d является таким, как
 определено выше; и

40 R^j обозначает водород или галоген.

В одном варианте осуществления n равно 0. В другом варианте осуществления n
 равно 1. В другом варианте осуществления n равно 2.

В одном варианте осуществления Q обозначает кислород. В другом варианте
 осуществления Q обозначает серу.

45 В одном варианте осуществления R^f обозначает водород. В другом варианте
 осуществления R^f обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте
 осуществления R^f обозначает $-CH_2CH(OH)CH_2OH$.

В одном варианте осуществления R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^g обозначает трифторметил, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ или $-CF_2CF_3$. В первом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает трифторметил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CH_2F$. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CHF_2$. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CH_2CF_3$. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^g обозначает $-CF_2CF_3$.

В одном варианте осуществления R^h обозначает водород. В другом варианте осуществления R^h обозначает цианогруппу. В другом варианте осуществления R^h обозначает $-CO_2R^d$, предпочтительно метоксикарбонил.

В одном варианте осуществления R^j обозначает водород. В другом варианте осуществления R^j обозначает галоген, предпочтительно хлор.

В выбранном варианте осуществления Ω обозначает тетразолил, предпочтительно присоединенный через атом С тетразолильный фрагмент формулы (xxiv) или (xxv), представленные выше, предпочтительно группу формулы (xxiv), представленной выше.

В другом варианте осуществления Ω обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил-аминокарбонил, т.е. фрагмент формулы (iii), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

В другом варианте осуществления Ω обозначает C_1 - C_6 -алкиламино-сульфонил, т.е. фрагмент формулы (x), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

В другом варианте осуществления Ω обозначает (C_1-C_6) алкилкарбонил-аминсульфонил, т.е. фрагмент формулы (v), представленной выше, в которой R^g обозначает C_1 - C_6 -алкил.

Примеры конкретных заместителей для R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} и R^6 включают фтор, хлор, бром, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, циклобутил, циклопропил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилендиоксигруппу, этилендиоксигруппу, метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, гидроксиэтиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, (гидрокси)(метил)пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидрокси)(метокси)(метил)-пропиламиногруппу, (гидрокси)(метилтио)бутиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино)(метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксиэтил)аминогруппу, гидроксиметилциклопентиламиногруппу, гидроксидифторэтилметиламиногруппу,

(циклопропил)(гидрокси)-пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу, оксопирролидинил-метиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу, метилтиадиазолил-аминогруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолилэтиламиногруппу, пиримидинилметиламиногруппу, метилпиразолилметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбониламиногруппу, бис (этиленкарбонил)аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу, этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис (метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-(карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил, циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксадиазолил, аминакарбонил, метиламинакарбонил, гидроксиэтиламинакарбонил, диметиламинакарбонил, аминакарбонилметил, аminosульфонил, метилаminosульфонил, диметилаminosульфонил, фенилсульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил. Дополнительные примеры конкретных заместителей для R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} и R⁶ включают цианоизопропил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} и R⁶ включают фтор, гидроксигруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, изопропил, метоксигруппу, этоксикарбонил, оксогруппу, карбоксигруппу, ацетил, метилсульфоксиминил, гидроксиизопропил, фторизопропил и цианоизопропил.

Типичные примеры конкретных заместителей для R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} и R⁶ включают фтор, гидроксигруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метил, трифторметил, циклопропил, циклобутил, изопропил, метоксигруппу, этоксикарбонил, оксогруппу, карбоксигруппу, ацетил и метилсульфоксиминил.

Обычно R¹ обозначает водород, галоген, цианогруппу или -CO₂R^d; или C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкинил, арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, C₃-C₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиларил-, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, (C₃-C₇)циклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-циклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₄-C₇)циклоалкенилгетероарил-, (C₄-C₉)-бициклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкилгетероарил-, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (C₄-C₉)гетеробициклоалкилгетероарил-, (C₄-C₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил- или гетероариларил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R¹ обозначает галоген, цианогруппу или -CO₂R^d; или

С₁-С₆-алкил, С₂-С₆-алкинил, арил, С₃-С₇-гетероциклоалкил, С₃-С₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (С₃-С₇)гетероциклоалкил-(С₁-С₆)алкиларил-, гетероарил(С₃-С₇)гетероциклоалкил-, (С₃-С₇)циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-циклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₄-С₇)циклоалкенилгетероарил-, (С₄-С₉)-бициклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)-гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкенил-гетероарил-, (С₄-С₉)гетеробициклоалкилгетероарил, (С₄-С₉)-спирогетероциклоалкилгетероарил-, или гетероариларил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R¹ обозначает галоген или цианогруппу; или С₁-С₆-алкил, С₂-С₆-алкинил, арил, С₃-С₇-гетероциклоалкил, С₃-С₇-гетероциклоалкенил, гетероарил, (С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкиларил-, гетероарил(С₃-С₇)-гетероциклоалкил-, (С₃-С₇)циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)циклоалкил-(С₁-С₆)-алкилгетероарил-, (С₄-С₇)циклоалкенилгетероарил-, (С₄-С₉)бициклоалкил-гетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкил(С₁-С₆)алкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкенилгетероарил-, (С₄-С₉)-гетеробициклоалкилгетероарил-, (С₄-С₉)спирогетероциклоалкилгетероарил-, или гетероариларил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Чаще R¹ обозначает галоген, (С₃-С₇)гетероциклоалкенил, арил, гетероарил, (С₃-С₇)циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил- или гетероариларил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R¹ обозначает галоген, арил, гетероарил, (С₃-С₇)-циклоалкилгетероарил-, (С₃-С₇)гетероциклоалкилгетероарил- или гетероариларил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления R¹ обозначает водород.

Во втором варианте осуществления R¹ обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает бром. Во втором воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает хлор.

В третьем варианте осуществления R¹ обозначает цианогруппу.

В четвертом варианте осуществления R¹ обозначает -CO₂R^d.

В пятом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный С₁-С₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления, R¹ обозначает необязательно замещенный этил.

В шестом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный С₂-С₆-алкинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный бутинил.

В седьмом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный арил.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный фенил.

В восьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-изоиндол. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азетидинил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинил.

В девятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил.

В десятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях этого варианта осуществления R^1 обозначает бензофурил, тиенил, индолил, изоиндолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В одиннадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)-гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилметилфенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилметилфенил-.

В двенадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил-. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В тринадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразолил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопентилпиримидинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразинил-. В восьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиридинил. В девятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиразолил.

В четырнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный

(C₄-C₇)-циклоалкенилгетероарил-.

В пятнадцатом варианте осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный (C₃-C₇)-гетероциклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта

5 осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиридинил-.
 Во втором воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиридинил-. В
 10 четвертом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиридинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный морфолинилпиридинил-. В шестом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиридинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный diaзепанилпиридинил-. В
 15 восьмом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный оксетанилпиримидинил-. В девятом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный азетидинилпиримидинил-. В десятом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидрофуранилпиримидинил-. В одиннадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пирролидинилпиримидинил-. В двенадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиримидинил-. В
 20 тринадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиримидинил-. В четырнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пиперазинилпиримидинил-. В пятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный морфолинилпиримидинил-. В шестнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный тиоморфолинилпиримидинил-. В семнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный азепанилпиримидинил-. В восемнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный оксазепанилпиримидинил-. В девятнадцатом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный diaзепанилпиримидинил-. В двадцатом воплощении этого
 30 варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный триазазепанилпиримидинил-. В двадцать первом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный оксетанилпиридинил-. В двадцать втором воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный пиперидинилпиразинил-. В двадцать третьем воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает необязательно замещенный тетрагидропиранилпиридинил-. В двадцать четвертом воплощении этого варианта осуществления R¹ обозначает тетрагидропиранилпиримидинил. В двадцать пятом

воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает тетрагидротиофенилпиразолил. В двадцать шестом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил. В двадцать
 5 седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает (оксо)тиазинанилпиримидинил. В двадцать восьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает (диоксо)тиазинанилпиримидинил.

В шестнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 10 (C_3-C_7) -гетероциклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилметилтиенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилэтилпиразолил-.

В семнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 15 (C_3-C_7) -гетероциклоалкенилгетероарил-.

В восемнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 20 (C_4-C_9) -гетеробициклоалкилгетероарил-.

В девятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 25 (C_4-C_9) -спирогетероциклоалкилгетероарил-.

В двадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 30 (C_3-C_7) циклоалкил- (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилметилпиримидинил-.

В двадцать первом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 35 (C_4-C_9) -бициклоалкилгетероарил-.

В двадцать втором варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 40 (C_4-C_9) -бициклоалкенилгетероарил-.

В двадцать третьем варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероариларил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1
 45 обозначает триазолилфенил.

Предпочтительно, если R^1 обозначает водород, хлор, бром, цианогруппу или $-CO_2R^d$; или этил, бутинил, фенил, триазолилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 3,6-дигидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, индазолил, изоксазол, тиазол, имидазол, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, циклогексилпиразолил, циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил, циклобутилпиримидинил, циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил, циклогексилпиразинил, циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил, циклопропилпиридинил, циклопропилпиразолил, циклогексенилпиримидинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, бицикло[3.1.0]гексенилпиримидинил, бицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, бицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, тетрагидропиранилпиридинил,

тетрагидротиопиранилпиримидинил, пиперидинилпиридинил, пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил, тиоморфолинилпиридинил, diaзепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил, азетидинилпиримидинил, тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинилпиримидинил, тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, пиперазинил)гексагидро-[1,2,5] тиадиазоло[2,3-а]пиразинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, тиоморфолинилпиримидинил, азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил, diaзепанилпиримидинил, тиадиазепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил, пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 1,1-(диоксидотетрагидротиофенил)пиразолил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, 3-азабицикло[3.1.0]-гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил-пиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, 2-оксабицикло[2.2.2]-октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил-пиримидинил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]-гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил, 3,6-эпиминофуоро[3.2-b]фуранилпиримидинил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил, (диоксо)тиазинанилпиримидинил или циклобутилпиримидинил и любая из этих групп

необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R¹ обозначает хлор, бром, фенил, триазолилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, пиразолил, пиридинил, циклопропилпиримидинил, циклопропилпиридинил, циклопропилпиразолил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперазинилпиридинил, пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 1,1-(диоксидотетрагидротиофенил)пиразолил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил, (диоксо)тиазинанилпиримидинил, или циклобутилпиримидинил.

Иллюстративно R¹ обозначает фенил, триазолилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, пиразолил, пиридинил, циклопропилпиримидинил, циклопропилпиридинил, циклопропилпиразолил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперазинилпиридинил, пиперидинил-пиримидинил, морфолинилпиримидинил, 1,1-(диоксидотетрагидротиофенил)-пиразолил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил, (диоксо)тиазинанилпиримидинил, или циклобутилпиримидинил.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)-алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)-алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино-(C₁-C₆)алкил,

C_1-C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппу, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)-
 алкиламиногруппу, N-[(C_1-C_6)алкил]-N-[гидрокси(C_1-C_6)алкил]аминогруппу,
 (C_2-C_6)алкилкарбониламино(C_1-C_6)алкил, C_1-C_6 -алкилсульфониламиногруппу, N-
 5 [(C_1-C_6)алкил]-N-[(C_1-C_6)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C_1-C_6)-алкилсульфонил]
 аминогруппу, N-[(C_1-C_6)алкил]-N-[карбоксо(C_1-C_6)-алкил]аминогруппу,
 карбоксо(C_3-C_7)циклоалкиламиногруппу, карбоксо(C_3-C_7)-
 циклоалкил(C_1-C_6)алкиламиногруппу, формил, C_2-C_6 -алкилкарбонил, (C_2-C_6)-
 10 алкилкарбонилокси(C_1-C_6)алкил, карбоксигруппу, карбоксо(C_1-C_6)алкил,
 C_2-C_6 -алкоксикарбонил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил(C_1-C_6)алкил, морфолинил(C_1-C_6)-
 алкоксикарбонил, C_2-C_6 -алкоксикарбонилметилиденил, аминакарбонил,
 ди(C_1-C_6)алкиламинакарбонил, аминсульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфоксиминил и
 15 [(C_1-C_6)алкил][N-(C_1-C_6)алкил]сульфоксиминил.

Выбранные примеры необязательных заместителей для R^1 включают один, два или
 три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген,
 гидроксигруппу, трифторметил, C_1-C_6 -алкил, галоген (C_1-C_6)алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу,
 20 C_2-C_6 -алкилкарбонил, C_2-C_6 -алкилкарбониламино(C_1-C_6)-алкил, оксикарбонил,
 C_2-C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси) C_1-C_6 -алкил, (C_3-C_7)-циклоалкил,
 C_1-C_6 -алкилсульфонил, арилсульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфонил(C_1-C_6)алкил,
 ди(C_1-C_6)алкиламинакарбонил, оксогруппу, карбоксигруппу, (C_1-C_6)-
 алкилсульфоксиминил и (циано) C_1-C_6 -алкил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^1 включают один, два или
 три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген,
 гидроксигруппу, трифторметил, C_1-C_6 -алкил, галоген (C_1-C_6)алкил, C_1-C_6 -алкоксигруппу,
 25 C_2-C_6 -алкилкарбонил, C_2-C_6 -алкилкарбониламино(C_1-C_6)-алкил, оксикарбонил,
 C_2-C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси) C_1-C_6 -алкил, (C_3-C_7)-циклоалкил,
 30 C_1-C_6 -алкилсульфонил, арилсульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфонил(C_1-C_6)алкил,
 ди(C_1-C_6)алкиламинакарбонил, оксогруппу, карбоксигруппу и (C_1-C_6)-
 алкилсульфоксиминил.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^1 включают один, два или три
 заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, хлорметил,
 фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил,
 изопропил, изопропилметил, циклобутил, циклопропил, трифторметил, трифторэтил,
 этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу,
 40 изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу,
 метилтиогруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил,
 метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминметил, аминоизопропил,
 метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)
 -N-(метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-
 45 (метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиитил)
 -N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу,
 карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил,
 карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиитил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-

бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламино-сульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминарбонил, аминсульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Выбранные примеры заместителей для R^1 включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метил, хлорметил, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, циклопропил, циклобутил, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, ацетиламинометил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонил, метилсульфоксиминил, цианоизопропил и фторизопропил.

Конкретные примеры заместителей для R^1 включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метил, хлорметил, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, циклопропил, циклобутил, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, ацетиламинометил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонил и метилсульфоксиминил.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен гидроксикарбонил(C_1-C_6)алкилом. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен гидроксиизопропилом, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-илом.

Во втором предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен C_1-C_6 -алкилсульфонилем. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен метилсульфонилем.

В третьем предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен галогеном. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен фтором.

В четвертом предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен (C_1-C_6)алкилсульфоксиминилом. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен метилсульфоксиминилом.

В пятом предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен галоген(C_1-C_6)алкилом. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен фторизопропилом.

В шестом предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен циано(C_1-C_6)алкилом. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен цианоизопропилом.

Типичные значения R^1 включают водород, бром, хлор, цианогруппу, $-CO_2R^d$, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, (метилсульфонил)-метилфенил, (метилсульфонил)этилфенил, аминметилфенил, аминоизопропилфенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминарбонилфенил, аминсульфонилфенил, ацетиламиносульфонилфенил, (ди-(трифторметил))(гидроксифенил), метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксикарбонил)(метил)-пирролидинил, (метоксиметил)пирролидинил, хлорпирролидинил, (хлорметил)-пирролидинил, оксопирролидинил, (карбоксо)

пиперидинил, этоксикарбонил-пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, диметилпиразолил, (метил) [N-метил-N-(метилсульфонил)амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил, гидроксизопропилтиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил, тетрагидропиранилпиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил, (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, циклопропилпиридинил, трифторметилпиридинил, этенилпиридинил, гидроксизопропилпиридинил, гидроксиметилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил, изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)(трифторэтокси)-пиридинил, метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, оксопиридинил, (метил) (оксо)пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, аминопиридинил, метиламинопиридинил, диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксиэтил)-N-(метил) аминопиридинил, метилсульфониламинопиридинил, [бис(метилсульфонил)амино] пиридинил, карбоксипиридинил, хиолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил, изопропилпиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксизопропилпиримидинил, метоксипиримидинил, карбоксициклобутилоксипиримидинил, метилтиопиримидинил, метилсульфонилпиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил, диметиламинопиримидинил, метоксиэтиламинопиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминопиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил, карбоксициклопропилметиламинопиримидинил, ацетоксиизопропилпиримидинил, этоксикарбонилэтилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксизопропилпиразинил, пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, карбоксициклогексилпиразолил, карбоксициклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил, фторметилциклопропилпиримидинил, ацетиламинометилциклопропилпиримидинил, гидроксиметилпиримидинил, гидроксциклобутилпиримидинил, (метил)циклобутилдиолпиримидинил, карбоксициклопентилпиримидинил, карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси) (метил)циклогексилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)-циклогексилпиримидинил, карбоксиметилциклогексилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)-циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил) циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексилпиразинил, карбоксициклогексилметилпиримидинил, карбоксициклогексенилпиридинил, карбоксициклогексенилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексенилпиримидинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексенилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]-гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло[3.1.0] гексанилпиримидинил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксибицикло [2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил, гидрокситетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил, ацетилпиперидинилпиридинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиридинил, [(карбокси) (метил)пиперидинил](фтор)пиридинил, [(карбокси)(метил)-пиперидинил](хлор) пиридинил, пиперазинилпиридинил, (метил)(пиперазинил)-пиридинил, цианоэтилпиперазинилпиридинил, трифторэтилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилэтилпиперазинилпиридинил, оксопиперазинилпиридинил, ацетилпиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)

пиридинил, метилпиперазинилпиридил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил,
 карбоксиэтилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил,
 этоксикарбонилэтилпиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил,
 тиоморфолинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидропиридин,
 5 оксотиоморфолинилпиридинил, диоксотиоморфолинилпиридинил,
 оксодиазепанилпиридинил, тетрагидропиранилпиримидинил,
 фтороксетанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиримидинил,
 гидроксиазетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)азетидинилпиримидинил, (гидрокси)
 (трифторметил)-азетидинилпиримидинил, карбоксиазетидинилпиримидинил, (трет-
 10 бутоксикарбонил)(гидрокси)азетидинилпиримидинил,
 тетразолилазетидинилпиримидинил, гидрокситетрагидрофуранилпиримидинил,
 гидроксипирролидинилпиримидинил, карбоксипирролидинилпиримидинил, (карбокси)
 (метил)пирролидинилпиримидинил, карбоксиметилпирролидинилпиримидинил,
 этоксикарбонилпирролидинилпиримидинил, фтортетрагидропиранилпиримидинил,
 15 гидрокситетрагидропиранилпиримидинил, (гидрокси)диоксидтетрагидротииопиранил)
 пиримидинил, пиперидинилпиримидинил, дифторпиперидинилпиримидинил, (циано)
 (метил)-пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(нитрометил)пиперидинилпиримидинил,
 (гидрокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(трифторметил)-
 пиперидинилпиримидинил, (гидроксиметил)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 20 метилсульфонилпиперидинилпиримидинил, оксопиперидинилпиримидинил, (формил)
 (метил)пиперидинилпиримидинил, карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси)
 (фтор)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил,
 (карбокси)(этил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)-(трифторметил)
 пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)пиперидинил-пиримидинил, (карбокси)
 25 (гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метокси)
 пиперидинилпиримидинил, (амино)(карбокси)пиперидинилпиримидинил,
 карбоксиметилпиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил,
 этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(фтор)
 пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, (этил)
 30 (метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (изопропил)(метоксикарбонил)
 пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-(метил)пиперидинилпиримидинил, (н-
 бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил-пиримидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил)
 пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил,
 (метокси)-(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)
 35 -пиперидинилпиримидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)
 пиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил,
 метилсульфонаминокарбонилпиперидинилпиримидинил,
 ацетилпиперидинилпиримидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинилпиримидинил,
 метоксиаминокарбонилпиперидинилпиримидинил, тетразолилпиперидинилпиримидинил,
 40 гидроксикарбонилпиперидинилпиримидинил,
 аминосульфонилазепанилпиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил,
 метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинилпиримидинил,
 карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинилпиримидинил, трет-
 бетоксикарбонилпиперазинилпиримидинил, тетразолилметилпиперазинилпиримидинил,
 45 триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинилпиримидинил,
 морфолинилпиримидинил, диметилморфолинилпиримидинил,
 гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинилпиримидинил, (карбокси)
 (метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметилморфолинилпиримидинил,

тиоморфолинилпиримидинил, оксотиоморфолинилпиримидинил, диоксотиоморфолинилпиримидинил, карбоксиазепанилпиримидинил, карбоксиоксазепанилпиримидинил, оксо diaзепанилпиримидинил, (оксо diaзепанил) (трифторметил)пиримидинил, (оксо diaзепанил)(метокси)пиримидинил, (метил)(оксо) 5 диазепанилпиримидинил, диоксо diaзепанилпиримидинил, гидроксиоксетанилпиразинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиразинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, изопропилметилпиразолил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0] гексанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, карбокси-3- 10 азабицикло-[3.1.0]гексанилпиримидинил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло[3.1.0] гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1] гептанилпиримидинил, карбокси-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0] 15 гептанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]-гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3- азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2] октанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1] 20 октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1] октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-карбокси-8- азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-(диметиламинокарбонил)-8-азабицикло- [3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3,7- диокса-9-азабицикло[3.3.1]-нонанилпиримидинил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1] 25 нонанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбокси) (метил)-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.4] гептанилпиримидинил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6- азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]-октанилпиримидинил, 2- окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 30 (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил, 3,6-эпиминофуоро[3.2-b] фуранилпиримидинил, 5-(метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)дигидроизоиндолил, (тетрагидротиофенил)пиразолил, метилсульфоксиминилфенил, (имино)-(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо) 35 тиазинанилпиримидинил и (диоксо)тиазинанилпиримидинил. Дополнительные значения R¹ включают цианоизопропилфенил.

Окончательные значения R¹ включают водород, бром, хлор, метилсульфонилфенил, метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксиметил)пирролидинил, (хлорметил) 40 пиридинил, (карбокси)пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, пиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, гидроксиметилпиридинил, метоксипиридинил, метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, пиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил, (тетрагидропиранилпиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)- 45 пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 5-(метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил) фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)дигидроизоиндолил, (тетрагидротиофенил) пиразолил, метилсульфоксиминилфенил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо) тиазинанилпиримидинил, (диоксо)тиазинанилпиримидинил, сульфоксиминоморфолинилпиримидинил, фторизопропилпиримидинил,

гидроксиизопропилпиримидинил и цианоизопропилфенил. Выбранные значения R^1 включают водород, бром, хлор, метилсульфонилфенил, метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксиметил)пирролидинил, (хлорметил)пиридинил, (карбоксо)пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, пиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, гидроксиметилпиридинил, метоксипиридинил, метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, пиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил, (тетрагидропиранил)пиримидинил, (карбоксо)(метил)пиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 5-(метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)дигидроизоиндолил и (тетрагидротиофенил)пиразолил.

Обычно R^2 обозначает водород, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, гидроксигруппу, трифторметил, трифторметоксигруппу; или $-OR^a$; или необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил.

Предпочтительно, если R^2 обозначает водород или галоген.

Типичные примеры необязательных заместителей для R^2 включают C_2-C_6 -алкоксикарбонил.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^2 включают этоксикарбонил.

В первом варианте осуществления R^2 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^2 обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^2 обозначает нитрогруппу. В пятом варианте осуществления R^2 обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R^2 обозначает трифторметил. В седьмом варианте осуществления R^2 обозначает трифторметоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R^2 обозначает $-OR^a$. В девятом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает незамещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает незамещенный этил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает монозамещенный метил или монозамещенный этил.

Типичные значения R^2 включают водород, фтор, хлор, трифторметил, трифторметоксигруппу, $-OR^a$, метил и этоксикарбонилэтил.

Конкретные значения R^2 включают водород и фтор.

Обычно R^3 обозначает водород, галоген или C_1-C_6 -алкил.

В первом варианте осуществления R^3 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^3 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает фтор.

В третьем варианте осуществления R^3 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает метил. В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^3 обозначает этил.

В предпочтительном варианте осуществления R^3 обозначает водород.

Обычно R^4 обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил.

В первом варианте осуществления R^4 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^4 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R^4 обозначает C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает метил. В другом предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^4 обозначает этил.

В предпочтительном варианте осуществления R^4 обозначает водород.

Обычно R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $S(O)_2R^a$, $-OR^a$ или $-O-(CO)R^d$; или C_1 - C_6 -алкил и эта группа необязательно может быть замещенной.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^{5a} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, трифторметил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, C_2 - C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси) C_1 - C_6 -алкил, (C_3 - C_7)-циклоалкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^{5a} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, изопропилметил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминметил,

аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис (метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилендил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксидазолил, аминокарбонил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

В первом варианте осуществления R^{5a} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу. В третьем варианте осуществления R^{5a} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^{5a} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-NR^bR^c$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-NH_2$. В шестом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-NR^cC(O)R^d$. В седьмом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-C(O)-NR^cR^d$. В восьмом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-NHS(O)_2R^e$. В девятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S-R^a$. В десятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)-Ra$. В одиннадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)_2R^a$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)_2-CH_3$. В двенадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)(N-R^d)R^a$. В тринадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S(O)_2(N-R^d)$. В четырнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-OR^a$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает арил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает гетероарил. В пятнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-O-(CO)-R^d$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-O-(CO)-CH_3$. В шестнадцатом варианте осуществления $-C(O)-OR^d$. В семнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает замещенный C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает незамещенный C_1-C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает метил. В восемнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_2-C_6 -алкинил. В девятнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный гетероарил.

В двадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный арил. В двадцать первом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкенил.

5 В двадцать втором варианте осуществления R^{5a} обозначает цианогруппу.

Обычно R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-(CO)NR^cR^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S-R^a$, $-(SO)-R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)$, $-S(O)_2(N-R^d)$, $-OR^a$, $-C(O)2R^d$ или $-O(CO)-R^d$; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, или гетероарил и любая из этих групп необязательно может
10 содержать один или более заместителей.

Обычно R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $S(O)_2R^a$, $-OR^a$ или $-O-(CO)R^d$; или C_1 - C_6 -алкил и эта группа необязательно может быть
15 замещенной.

Предпочтительно, если R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил и эта группа необязательно может
20 содержать один или более заместителей.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^{5b} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, трифторметил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, C_2 - C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси) C_1 - C_6 -алкил,
25 (C_3-C_7) циклоалкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1-C_6) алкилсульфонил(C_1-C_6)алкил, ди(C_1-C_6)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^{5b} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, C_2 - C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси) C_1 - C_6 -алкил,
30 фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, изопропилметил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминметил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, C_2 - C_6 -алкилоксикарбонил, (гидрокси) C_1 - C_6 -алкил,
35 аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил(C_1-C_6)алкил, ди(C_1-C_6)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.
40 ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилиденил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил,
45 тетразолил, тетразолилметил, гидроксикарбонил, аминакарбонил, аминсульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)-сульфоксиминил.

В первом варианте осуществления R^{5b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5b} обозначает гидроксигруппу. В третьем варианте осуществления R^{5b}

обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^{5b} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-NR^bR^c$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает $-NH_2$. В шестом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-NR^cC(O)R^d$. В седьмом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-C(O)-NR^cR^d$. В восьмом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-NHS(O)_2R^e$. В девятом варианте осуществления R^{5a} обозначает $-S-R^a$. В десятом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)-R^a$. В одиннадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)_2R^a$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)_2-CH_3$. В двенадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)(N-R^d)R^a$. В тринадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-S(O)_2(N-R^d)$. В четырнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-OR^a$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает арил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает гетероарил. В пятнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает $-O-(CO)-R^d$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает $-O-(CO)-CH_3$. В шестнадцатом варианте осуществления $-C(O)-OR^d$. В семнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает замещенный C_1-C_6 -алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает незамещенный C_1-C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает метил. В восемнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный C_2-C_6 -алкинил. В девятнадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный гетероарил. В двадцатом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный арил. В двадцать первом варианте осуществления R^{5b} обозначает необязательно замещенный C_2-C_6 -алкенил. В двадцать втором варианте осуществления R^{5b} обозначает цианогруппу.

Предпочтительно, если R^{5b} обозначает водород или метил.

В альтернативном варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил или $-C=N-OH$.

В одном воплощении этого альтернативного варианта осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил.

Во втором воплощении этого альтернативного варианта осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают тиокарбонил.

В другом воплощении этого альтернативного варианта осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают $-C=N-OH$.

Выбранные значения R^{5a} включают водород, гидроксигруппу, фтор, трифторметил, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-O-(CO)-CH_3$, метил и метоксигруппу.

Выбранные значения R^{5b} включают водород, гидроксигруппу, фтор, трифторметил, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-O-(CO)-CH_3$, метил и метоксигруппу.

В предпочтительном варианте осуществления R^{5a} является таким, как определено выше и R^{5b} обозначает водород. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^{5a} является таким, как определено выше и R^{5b} обозначает C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу.

Обычно R^6 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, $-NR^bR^c$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NHS(O)_2R^e$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)(N-R^d)R^a$ или $-O-(CO)R^d$; или C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_2 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^6 обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, или трифторметил.

В предпочтительном варианте осуществления R^6 обозначает водород.

В альтернативном варианте осуществления R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_7 -циклоалкил.

В другом альтернативном варианте осуществления R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В одном

предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют дигидробензофуран. Во втором

предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3H-бензофуранон. В третьем

предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют дигидроизоиндол. В четвертом

предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^6 и Y вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют дигидроизоиндолон.

Типичные примеры подходящих заместителей для R^a , R^b , R^c , R^d или R^e , или для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают галоген, C_1 - C_6 -алкил,

C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу,

C_1 - C_6 -алкокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил,

C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, амино(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу,

C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкилкарбонилксигруппу, аминогруппу,

C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, фениламиногруппу,

пиридиниламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу,

C₂-C₆-алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил и ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил.

5 Типичные примеры конкретных заместителей для R^a, R^b, R^c, R^d или R^e, или для гетероциклического фрагмента -NR^bR^c, включают фтор, хлор, бром, метил, этил, изопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, метоксиметил, метилтиогруппу, этилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиэтил, 10 аминометил, цианогруппу, трифторметил, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, фениламиногруппу, пиридиниламиногруппу, ацетиламиногруппу, трет-бутоксикарбониламиногруппу, ацетиламинометил, метилсульфониламиногруппу, 15 аминокарбонил, метиламинокарбонил и диметиламинокарбонил.

Предпочтительно, если R^a обозначает C₁-C₆-алкил, арил(C₁-C₆)алкил или гетероарил(C₁-C₆)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

20 Выбранные значения R^a включают метил, этил, бензил и изоиндолилпропил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^a включают C₁-C₆-алкоксигруппу и оксогруппу.

25 Выбранные примеры конкретных заместителей для R^a включают метоксигруппу и оксогруппу.

В одном варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный C₁-C₆-алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a в идеальном случае 30 обозначает незамещенный C₁-C₆-алкил, предпочтительно метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^a в идеальном случае обозначает замещенный C₁-C₆-алкил, например, метоксиэтил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении 35 этого варианта осуществления R^a обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный арил(C₁-C₆)алкил, в идеальном случае незамещенный арил(C₁-C₆)алкил, 40 предпочтительно бензил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил. В другом варианте осуществления R^a обозначает необязательно замещенный гетероарил(C₁-C₆)алкил, например, диоксиизоиндолилпропил. В другом 45 варианте осуществления R^a обозначает C₃-C₇-циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R^a обозначает C₃-C₇-гетероциклоалкил,

Конкретные значения R^a включают метил, метоксиэтил, бензил и

диоксоизоиндолилпропил.

В предпочтительном объекте R^b обозначает водород или трифторметил; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил(C_1 - C_6)алкил, арил, арил(C_1 - C_6)алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил, гетероарил или гетероарил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные значения R^b включают водород; или C_1 - C_6 -алкил, арил(C_1 - C_6)-алкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные значения R^b включают водород и C_1 - C_6 -алкил.

Иллюстративно R^b обозначает водород или трифторметил; или метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, 2-метилпропил, трет-бутил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, фенил, бензил, фенилэтил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, гомопиперидинил, морфолинил, азетидинилметил, тетрагидрофурилметил, пирролидинилметил, пирролидинилэтил, пирролидинилпропил, тиазолидинилметил, имидазолидинилэтил, пиперидинилметил, пиперидинилэтил, тетрагидрохиолинилметил, пиперазинилпропил, морфолинилметил, морфолинилэтил, морфолинилпропил, пиридинил, индолилметил, пиразолилметил, пиразолилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, бензимидазолилметил, триазолилметил, пиридинилметил или пиридинилэтил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные значения R^b включают водород; или метил, этил, н-пропил, бензил, пирролидинил или морфолинилпропил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^b включают C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфинил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, цианогруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, ди- $(C_1$ - $C_6)$ алкиламиногруппу и C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^b включают метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, гидроксигруппу, цианогруппу, трет-бутоксикарбонил, диметиламиногруппу и трет-бутоксикарбониламиногруппу.

Конкретные значения R^b включают водород, метил, метоксиэтил, метилтиоэтил, метилсульфинилэтил, метилсульфонилэтил, гидроксиэтил, цианоэтил, диметиламиноэтил, трет-бутоксикарбониламиноэтил, дигидроксипропил, бензил, пирролидинил, трет-бутоксикарбонилпирролидинил и морфолинилпропил.

В одном варианте осуществления R^b обозначает водород. В другом варианте осуществления R^b обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

Выбранные значения R^c включают водород; или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил или C_3 - C_7 -гетероциклоалкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В предпочтительном объекте R^c обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_7 -циклоалкил.

5 Типичные значения R^c включают водород; или метил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидропиранил и пиперидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^c включают C_2 - C_6 -алкилкарбонил и C_2 - C_6 -алкоксикарбонил.

10 Выбранные примеры конкретных заместителей для R^c включают ацетил и трет-бутоксикарбонил.

Конкретные значения R^c включают водород, метил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, тетрагидропиранил, ацетилпиперидинил и трет-бутоксикарбонилпиперидинил.

15 Предпочтительно, если R^c обозначает водород или C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте осуществления R^c обозначает водород. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил или этил, более предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^c обозначает C_3 - C_7 -циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Альтернативно, фрагмент $-NR^bR^c$ предпочтительно может обозначать азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, оксазолидин-3-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, гомопиперидин-1-ил, гомоморфолин-4-ил, гомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)тиазиан-4-ил, (оксо)тиазиан-4-ил или (диоксо)тиазиан-4-ил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

25 Выбранные примеры подходящих заместителей для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, амино(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, аминогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу и аминокрбонил.

30 Выбранные примеры конкретных заместителей для гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают метил, метилсульфонил, гидроксигруппу, гидроксиметил, аминометил, цианогруппу, оксогруппу, ацетил, карбоксигруппу, этоксикарбонил, аминогруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинометил, трет-бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу и аминокрбонил.

40 Конкретные значения гетероциклического фрагмента $-NR^bR^c$ включают азетидин-1-ил, гидроксиязетидин-1-ил, гидроксиметилазетидин-1-ил, (гидрокси)(гидроксиметил)азетидин-1-ил, аминометилазетидин-1-ил, цианоазетидин-1-ил, карбоксиазетидин-1-ил, аминазетидин-1-ил, аминокрбонилазетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, аминометилпирролидин-1-ил, оксопирролидин-1-ил, ацетиламинометилпирролидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил, оксооксазолидин-3-ил, гидроксиизоксазолидин-2-ил, тиазолидин-3-ил, оксотиазолидин-3-ил,

диоксоизотиазолидин-2-ил, пиперидин-1-ил, гидроксипиперидин-1-ил, гидроксиметилпиперидин-1-ил, аминопиперидин-1-ил, ацетиламинопиперидин-1-ил, трет-бутоксикарбониламинопиперидин-1-ил, метилсульфониламино-пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиперазин-1-ил, метилпиперазин-1-ил, метилсульфонилпиперазин-1-ил, оксопиперазин-1-ил, ацетилпиперазин-1-ил, этоксикарбонилпиперазин-1-ил, оксогомопиперазин-1-ил, (имино)(оксо)-тиазинан-4-ил, (оксо)тиазинан-4-ил или (диоксо)тиазинан-4-ил.

Предпочтительно, если R^d обозначает водород; или C_1 - C_6 -алкил, арил или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих значений для R^d включают водород, метил, этил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, фенил, тиазолидинил, тиенил, имидазолил и тиазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^d включают галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, оксогруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбонилксигруппу и ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R^d включают фтор, метил, метоксигруппу, оксогруппу, ацетоксигруппу и диметиламиногруппу.

В одном варианте осуществления R^d обозначает водород. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^d в идеальном случае обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метил, этил, изопропил, 2-метилпропил или трет-бутил, предпочтительно метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^d в идеальном случае обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил, например, замещенный метил или замещенный этил, включая ацетоксиметил, диметиламинометил и трифторэтил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^d обозначает дизамещенный арил, например, диметоксифенил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный гетероарил, например, тиенил, хлортиенил, метилтиенил, метилимидазолил или тиазолил. В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -циклоалкил, например, циклопропил или циклобутил.

В другом варианте осуществления R^d обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, например, тиазолидинил или оксотиазолидинил.

Выбранные примеры конкретных значений для R^d включают водород, метил, ацетоксиметил, диметиламинометил, этил, трифторэтил, изопропил, 2-метилпропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, фенил, диметоксифенил, тиазолидинил,

оксотиазолидинил, тиенил, хлортиенил, метилтиенил, метилимидазолил и тиазолил.

Конкретные примеры подходящих значений для R^d включают водород и метил.

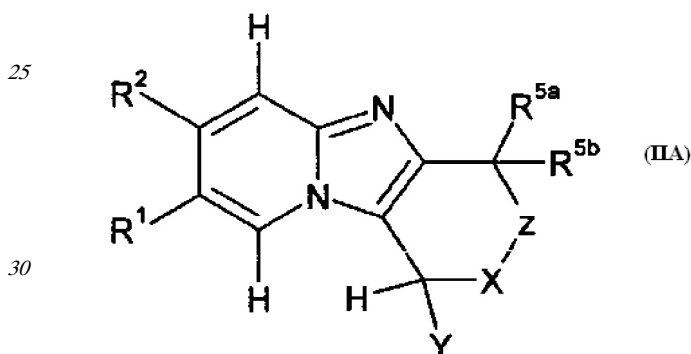
Предпочтительно, если R^e обозначает C_1 - C_6 -алкил или арил и любая из этих групп
5 необязательно может содержать один или более заместителей.

Выбранные примеры подходящих заместителей для R^e включают C_1 - C_6 -алкил, предпочтительно метил.

В одном варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный
10 C_1 - C_6 -алкил, в идеальном случае незамещенный C_1 - C_6 -алкил, например, метил или пропил, предпочтительно метил. В другом варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный арил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^e обозначает незамещенный арил, предпочтительно фенил. В другом воплощении
15 этого варианта осуществления R^e обозначает монозамещенный арил, предпочтительно метилфенил. В другом варианте осуществления R^e обозначает необязательно замещенный гетероарил.

Выбранные значения R^e включают метил, пропил и метилфенил.

Один подкласс соединений формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении,
20 представлен соединениями формулы (IIA) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой

35 R^1 обозначает галоген или цианогруппу; или C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_6 -алкинил, арил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкил, C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил, гетероарил, (C_3 - C_7)-гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-, гетероарил(C_3 - C_7)гетероциклоалкил-, (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)циклоалкил-(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_4 - C_7)-циклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)бициклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)-гетероциклоалкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкилгетероарил-, (C_3 - C_7)гетероциклоалкенилгетероарил-, (C_4 - C_9)гетеробициклоалкилгетероарил-, гетероариларил, или (C_4 - C_9)спирогетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих групп
40 необязательно может содержать один или более заместителей.

45 R^2 обозначает водород, галоген, трифторметил или цианогруппу; или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил.

X и Z независимо обозначают атом кислорода, атом серы; -S(O) или -N(R^d); или

необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь.

R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, или трифторметил; или -NR^bR^c, -NR^cC(O)R^d, -(CO)NR^cR^d, -NHS(O)₂R^e, -S-R^a, -(SO)-R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)(N-R^d),
 5 -S(O)₂(N-R^d), -OR^a, -C(O)R^d, -O(CO)-R^d; C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкинил, арил, гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; и

R^{5b} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, цианогруппу, или трифторметил; или C₁-C₆-алкил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей; или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил, тиокарбонил, или -C=N-OH; и

15 Y, R^a, R^b, R^c и R^d являются такими, как определено выше для соединений формулы (I).

В предпочтительном варианте осуществления X обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь; и

Z независимо обозначает атом кислорода, атом серы; -S(O) или -N(R^d).

20 В другом предпочтительном варианте осуществления Z обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь; и

X обозначает атом кислорода, атом серы; -S(O) или -N(R^d).

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R¹, R², R^{5a} и R^{5b}, включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген-(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитрогруппу, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу,
 30 гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₃-алкилендиоксигруппу, C₁-C₆-алкокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил,
 35 (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкоксиаминогруппу, (C₁-C₆)алкокси-(C₁-C₆)алкиламиногруппу, [(C₁-C₆)-алкокси](гидрокси)(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 40 [(C₁-C₆)алкилтио](гидрокси)-(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, ди(C₁-C₆)алкиламино-(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил(C₃-C₇)-циклоалкиламиногруппу, (гидрокси)
 45 [(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил]-аминогруппу, (C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, оксо(C₃-C₇)гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкилгетероарил-

аминогруппу, гетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу,
 (C₁-C₆)алкилгетероарил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, C₂-C₆-алкилкарбониламиногруппу,
 N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₂-C₆)алкилкарбонил]аминогруппу,
 5 (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₃-C₆-алкенилкарбониламиногруппу, бис
 [(C₂-C₆)алкенилкарбонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₃-C₇)циклоалкилкарбонил]
 аминогруппу, C₂-C₆-алкоксикарбониламиногруппу, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)-
 алкиламиногруппу, C₁-C₆-алкиламинокарбониламиногруппу,
 10 C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]-
 аминогруппу, бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-
 [карбокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу,
 карбокси-(C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил,
 15 (C₃-C₇)циклоалкилкарбонил, фенилкарбонил, (C₂-C₆)алкил-карбонилокси(C₁-C₆)алкил,
 карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил,
 C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)алкоксикарбонил,
 C₂-C₆-алкоксикарбонилметиленидил, изостер карбоновой кислоты или
 пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-
 20 Ω, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, гидроксид(C₁-C₆)алкиламинокарбонил,
 ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминокарбонил(C₁-C₆)алкил, аминосульфонил,
 ди(C₁-C₆)алкиламиносульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил и [(C₁-C₆)алкил][N-
 (C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил.

25 Примеры конкретных заместителей для R¹, R², R^{5a} и R^{5b} включают фтор, хлор,
 хлорметил, бром, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрогруппу,
 нитрометил, метил, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, изобутил, трет-бутил,
 дифторметил, трифторметил, дифторэтил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу,
 30 гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу,
 дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу,
 карбоксициклобутилоксигруппу, метилendioксигруппу, этилендиоксигруппу,
 метоксиметил, метоксиэтил, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил,
 фенилсульфонил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил,
 35 аминоизопропил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу,
 гидроксиэтиламиногруппу, гидроксипропиламиногруппу, (гидрокси)(метил)
 пропиламиногруппу, метоксиаминогруппу, метоксиэтиламиногруппу, (гидрокси)
 (метокси)(метил)-пропиламиногруппу, (гидрокси)(метилтио)бутиламиногруппу, N-
 (гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, диметиламиноэтиламиногруппу, (диметиламино)
 40 (метил)пропиламиногруппу, N-(диметиламиноэтил)-N-(гидроксиэтил)аминогруппу,
 гидроксиметилциклопентиламиногруппу, гидроксидциклобутилметиламиногруппу,
 (циклопропил)(гидрокси)-пропиламиногруппу, морфолинилэтиламиногруппу,
 оксопирролидинилметиламиногруппу, этилоксадиазолиламиногруппу,
 метилтиадиазолиламиногруппу, тиазолилметиламиногруппу, тиазолилэтиламиногруппу,
 45 пиримидинилметиламиногруппу, метилпиразолилметиламиногруппу,
 ацетиламиногруппу, N-ацетил-N-метиламиногруппу, N-изопропилкарбонил-N-
 метиламиногруппу, ацетиламинометил, этиленкарбониламиногруппу, бис
 (этиленкарбонил)аминогруппу, N-циклопропилкарбонил-N-метиламиногруппу,

метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-
 бутоксикарбониламиногруппу, метоксикарбонилэтиламиногруппу,
 этиламинокарбониламиногруппу, бутиламинокарбониламиногруппу,
 метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис
 5 (метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиметил)-N-метиламиногруппу, N-
 (карбоксиэтил)-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу,
 карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, изопропилкарбонил,
 циклобутилкарбонил, фенилкарбонил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу,
 карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил,
 10 трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил,
 этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилиденил,
 метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил,
 тетразолил, тетразолилметил, гидроксиоксадиазолил, аминокарбонил,
 метиламинокарбонил, гидроксиэтиламинокарбонил, диметиламинокарбонил,
 15 аминокарбонилметил, аминосульфониламинокарбонил, метиламиносульфониламинокарбонил,
 диметиламиносульфониламинокарбонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.
 Дополнительный пример конкретных заместителей для R^2 , R^{5a} и R^{5b} включает
 цианоизопропил. Выбранные примеры конкретных заместителей для R^1 , R^2 , R^{5a} и R^{5b}
 20 включают фтор, гидроксигруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метил,
 трифторметил, циклопропил, циклобутил, изопропил, метоксигруппу, этоксикарбонил,
 оксогруппу, карбоксигруппу, ацетил, метилсульфоксиминил, гидроксиизопропил,
 фторизопропил и цианоизопропил.

Обычно R^1 обозначает галоген, (C_3-C_7) гетероциклоалкиленил, арил, гетероарил,
 25 (C_3-C_7) циклоалкилгетероарил-, (C_3-C_7) гетероциклоалкилгетероарил-или гетероариларил
 и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^1 обозначает арил, гетероарил, гетероариларил,
 (C_3-C_7) циклоалкилгетероарил или (C_3-C_7) гетероциклоалкилгетероарил- и любая из этих
 30 групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В первом варианте осуществления R^1 обозначает галоген. В одном воплощении
 этого варианта осуществления R^1 обозначает бром. Во втором воплощении этого
 варианта осуществления R^1 обозначает хлор.

35 Во втором варианте осуществления R^1 обозначает цианогруппу.

В третьем варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает
 необязательно замещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления
 40 R^1 обозначает необязательно замещенный этил.

В четвертом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 C_2-C_6 -алкинил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает
 необязательно замещенный бутинил.

45 В пятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный арил.
 В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно
 замещенный фенил.

В шестом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный C_3 - C_7 -гетероциклоалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный 2,3-дигидро-1H-изоиндол. В другом воплощении
 5 этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный азетидинил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пипролидинил.

В седьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 10 C_3 - C_7 -гетероциклоалкенил.

В восьмом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил. В некоторых воплощениях этого варианта осуществления R^1 обозначает бензофурил, тиенил, индолил, изоиндолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил,
 15 имидазолил, пиридинил, хинолинил, пиридазинил, пиримидинил или пиразинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

В девятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)-гетероциклоалкил(C_1 - C_6)алкиларил-. В первом воплощении этого варианта

20 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пирролидинилметилфенил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиперазинилметилфенил-.

В десятом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный гетероарил(C_3 - C_7)-гетероциклоалкил-. В одном воплощении этого варианта
 25 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный пиридинилпиперазинил-.

В одиннадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_3 - C_7)циклоалкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта осуществления

30 R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразолил-. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиридинил-. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиримидинил-. В четвертом

35 воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклобутилпиримидинил-. В пятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопентилпиримидинил-. В шестом

40 воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиримидинил-. В седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклогексилпиразинил-. В восьмом воплощении

этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиридинил. В девятом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный циклопропилпиразолил.
 45

В двенадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный (C_4 - C_7)-циклоалкенилгетероарил-.

В тринадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный

осуществления R^1 обозначает (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил. В двадцать
 седьмом воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает (оксо)
 тиазинанилпиримидинил. В двадцать восьмом воплощении этого варианта

5 осуществления R^1 обозначает (диоксо)тиазинанилпиримидинил.

В четырнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 (C_3-C_7) -гетероциклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В первом воплощении этого варианта
 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный морфолинилметилтиенил-.

10 Во втором воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает необязательно
 замещенный морфолинилэтилпиразолил-.

В пятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 (C_3-C_7) -гетероциклоалкенилгетероарил-.

15 В шестнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 (C_4-C_9) -гетеробициклоалкилгетероарил-.

В семнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 (C_4-C_9) -спирогетероциклоалкилгетероарил-.

20 В восемнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 (C_3-C_7) циклоалкил (C_1-C_6) алкилгетероарил-. В одном воплощении этого варианта
 осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 циклогексилметилпиримидинил-.

25 В девятнадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 (C_4-C_9) -бициклоалкилгетероарил-.

В двадцатом варианте осуществления R^1 обозначает необязательно замещенный
 гетероариларил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 обозначает
 30 триазолилфенил.

Предпочтительно, если R^1 обозначает хлор, бром, цианогруппу; или этил, бутинил,
 фенил, триазолилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил,
 морфолинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 3,6-дигидропиридинил бензофурил, тиенил,
 индолил, пиразолил, индазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, пиридинил,
 35 хинолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пирролидинилметилфенил,
 пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил, циклогексилпиразолил,
 циклогексилпиридинил, циклопропилпиримидинил, циклобутилпиримидинил,
 циклопентилпиримидинил, циклогексилпиримидинил, циклогексилпиразинил,
 циклогексилметилпиримидинил, циклогексенилпиридинил, циклопропилпиридинил,
 40 циклопропилпиразолил, циклогексенилпиримидинил, бицикло[3.1.0]гексанилпиридинил,
 бицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, бицикло[3.1.0]гексенилпиримидинил бицикло[4.1.0]
 гептанил-пиримидинил, бицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил,
 тетрагидропиранилпиридинил, тетрагидротииопиранилпиримидинил,
 пиперидинилпиридинил, пиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил,
 45 тиоморфолинилпиридинил, diaзепанилпиридинил, оксетанилпиримидинил,
 азетидинилпиримидинил, тетрагидрофуранилпиримидинил, пирролидинилпиримидинил,
 тетрагидропиранилпиримидинил, пиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил,
 гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил,

тиоморфолинилпиримидинил, азепанилпиримидинил, оксазепанилпиримидинил, диазепанилпиримидинил, тиадиазепанилпиримидинил, оксетанилпиридинил, пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, 1,1-(диоксидотетрагидротиофенил)пиразолил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил-пиридинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, 2-оксабицикло[2.2.2]-октанилпиримидинил, 3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанилпиримидинил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]-нонанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, 5-азаспиро[2.4]-гептанилпиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2,4,8-триазаспиро[4.5]деканилпиримидинил, 3,6-эпиминофуоро[3.2-b]фуранилпиримидинил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил или (диоксо)тиазинанилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R¹ обозначает хлор, бром, фенил, триазолилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, пиразолил, пиридинил, циклопропилпиримидинил, циклобутилпиримидинил, циклопропилпиридинил, циклопропилпиразолил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперазинилпиридинил, пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 1,1-(диоксидотетрагидротиофенил)пиразолил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил или (диоксо)тиазинанилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей

Иллюстративно R¹ обозначает фенил, триазолилфенил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, индолил, пиразолил, пиридинил, циклопропилпиримидинил, циклопропилпиридинил, циклобутилпиримидинил, циклопропилпиразолил, тетрагидропиранилпиридинил, пиперазинилпиридинил, пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 1,1-(диоксидотетрагидротиофенил)пиразолил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил или (диоксо)тиазинанилпиримидинил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Типичные примеры необязательных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)-алкил, C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)-алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, амино-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)-алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил] аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил,

С₁-С₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-[(С₁-С₆)алкилсульфонил] аминогруппу, бис[(С₁-С₆)-алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(С₁-С₆)алкил]-N-
 5 [карбокси(С₁-С₆)-алкил]аминогруппу, карбокси(С₃-С₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(С₃-С₇)-циклоалкил(С₁-С₆)алкиламиногруппу, формил, С₂-С₆-алкилкарбонил, (С₂-С₆)-алкилкарбонилокси(С₁-С₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(С₁-С₆)алкил, С₂-С₆-алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонил(С₁-С₆)алкил, морфолинил(С₁-С₆)-
 алкоксикарбонил, С₂-С₆-алкоксикарбонилметиленидил, аминокарбонил,
 10 ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, аминосульфонил, (С₁-С₆)алкилсульфоксиминил и [(С₁-С₆)алкил][N-(С₁-С₆)алкил]сульфоксиминил.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, трифторметил, С₁-С₆-алкил, циклопропил, галоген (С₁-С₆)алкил,
 15 С₁-С₆-алкоксигруппу, С₂-С₆-алкилкарбонил, С₂-С₆-алкилкарбониламино(С₁-С₆)алкил, оксикарбонил, С₂-С₆-алкилоксикарбонил, (гидрокси)С₁-С₆-алкил, (С₃-С₇)циклоалкил, С₁-С₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (С₁-С₆)-алкилсульфонил(С₁-С₆)алкил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, оксогруппу, карбоксигруппу и циано(С₁-С₆)алкил.
 20

Подходящие примеры необязательных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, трифторметил, С₁-С₆-алкил, циклопропил, галоген (С₁-С₆)алкил, С₁-С₆-алкоксигруппу, С₂-С₆-алкилкарбонил, С₂-С₆-алкилкарбонил-амино(С₁-С₆)алкил,
 25 оксикарбонил, С₂-С₆-алкилоксикарбонил, (гидрокси)С₁-С₆-алкил, (С₃-С₇)циклоалкил, С₁-С₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (С₁-С₆)-алкилсульфонил(С₁-С₆)алкил, ди(С₁-С₆)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Типичные примеры конкретных заместителей для R¹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, хлорметил, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, циклопропил, изопропилметил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу,
 30 метилтиогруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу,
 35 карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонил-метил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил,
 40 этоксикарбонилметиленидил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламино-сульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидрокси-оксадиазолил, аминокарбонил, аминосульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Выбранные примеры заместителей для R^1 включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метил, хлорметил, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, циклопропил, циклобутил, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, ацетиламинометил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонил, метилсульфоксиминил, фторизопропил и цианоизопропил.

Конкретные примеры заместителей для R^1 включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метил, хлорметил, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, фенилсульфонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, метилсульфоксиминил, ацетиламинометил, карбоксигруппу, метоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и этоксикарбонил.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен гидроксис(C_1 - C_6)алкилом.

В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен гидроксиизопропилом, предпочтительно 2-гидроксипроп-2-илом.

Во втором предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен C_1 - C_6 -алкилсульфонилем. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен метилсульфонилем.

В третьем предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен галогеном. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен фтором.

В четвертом предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен (C_1 - C_6)алкилсульфоксиминилом. В одном воплощении этого предпочтительного варианта осуществления R^1 замещен метилсульфоксиминилом.

В пятом предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен галоген(C_1 - C_6)алкилом. В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен фторизопропилом.

В шестом предпочтительном варианте осуществления R^1 замещен группой циано(C_1 - C_6). В одном воплощении этого варианта осуществления R^1 замещен цианоизопропилом.

Выбранные значения R^1 включают бром, хлор, цианогруппу, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилэтил, гидроксипропил, хлорфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил, (метилсульфонил)метилфенил, (метилсульфонил)этилфенил, аминометилфенил, аминоизопропилфенил, ацетиламинометилфенил, ацетилфенил, метоксикарбонилфенил, аминакарбонилфенил, аminosульфониленфенил, ацетиламиносульфониленфенил, (ди-(трифторметил))(гидроксифенил), метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксикарбонил)(метил)пирролидинил, (метоксиметил)-пирролидинил, хлорпиридинил, (хлорметил)пиридинил, оксопиперидинил, (карбокси)пиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, морфолинил, метилсульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, метоксикарбонилметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил, бензофурил, тиенил, индолил, пиразолил, метилпиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, диметилпиразолил, (метил)[N-метил-N-(метилсульфонил)амино]пиразолил, метилиндазолил, диметилизоксазолил,

гидроксизопропилтиазолил, метилимидазолил, диметилимидазолил, пиридинил,
 тетрагидропиранилпиридинил, фторпиридинил, цианопиридинил, метилпиримидинил,
 (циано)(метил)пиридинил, диметилпиридинил, циклопропилпиридинил,
 5 трифторметилпиридинил, этенилпиридинил, гидроксизопропилпиридинил,
 гидроксиметилпиридинил, метоксипиридинил, (метокси)(метил)пиридинил,
 изопропоксипиридинил, трифторэтоксипиридинил, (метил)(трифторэтокси)пиридинил,
 метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, оксопиридинил, (метил)
 (оксо)пиридинил, (диметил)(оксо)пиридинил, аминопиридинил, метиламинопиридинил,
 10 диметиламинопиридинил, метоксиэтиламинопиридинил, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)
 аминопиридинил, метилсульфониламинопиридинил, [бис-(метилсульфонил)амино]
 пиридинил, карбоксипиридинил, хинолинил, гидроксипиридазинил, пиримидинил,
 изопропилпиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксизопропилпиримидинил,
 метоксипиримидинил, карбоксициклобутилоксипиримидинил, метилтиопиримидинил,
 15 метилсульфонилпиримидинил, оксопиримидинил, аминопиримидинил,
 диметиламинопиримидинил, метоксиэтиламино-пиримидинил, N-(карбоксиэтил)-N-
 (метил)аминопиримидинил, карбоксициклопентиламинопиримидинил,
 карбоксициклопропилметиламинопиримидинил, ацетоксиизопропилпиримидинил,
 этоксикарбонилэтилпиримидинил, гидроксипиразинил, гидроксизопропилпиразинил,
 пирролидинилметилфенил, пиперазинилметилфенил, пиридинилпиперазинил,
 20 карбоксициклогексилпиразолил, карбоксициклогексилпиридинил,
 циклопропилпиримидинил, фторметилциклопропилпиримидинил,
 ацетиламинометилциклопропилпиримидинил, гидроксиметилпиримидинил,
 гидроксциклобутилпиримидинил, (метил)циклобутилдиолпиримидинил,
 карбоксициклопентилпиримидинил, карбоксициклогексилпиримидинил, (карбокси)
 25 (метил)циклогексилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)циклогексилпиримидинил,
 карбоксиметилциклогексилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексилпиримидинил,
 (метоксикарбонил)-(метил)циклогексилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)
 циклогексилпиримидинил, карбоксициклогексилпиразинил,
 карбоксициклогексилметилпиримидинил, карбоксициклогексенилпиридинил,
 30 карбоксициклогексенилпиримидинил, этоксикарбонилциклогексенилпиримидинил,
 карбоксибицикло-[3.1.0]гексанилпиридинил, карбоксибицикло[3.1.0]гексенилпиридинил,
 карбоксибицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонилбицикло-[3.1.0]
 гексанилпиримидинил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, карбоксибицикло
 [2.2.2]октанилпиримидинил, пирролидинилпиридинил, гидроксипирролидинилпиридинил,
 35 гидрокситетрагидропиранилпиридинил, пиперидинилпиридинил,
 ацетилпиперидинилпиридинил, (карбокси)(метил)-пиперидинилпиридинил, [(карбокси)
 (метил)пиперидинил](фтор)пиридинил, [(карбокси)(метил)пиперидинил](хлор)пиридинил,
 пиперазинилпиридинил, (метил)(пиперазинил)пиридинил,
 цианоэтилпиперазинилпиридинил, трифторэтилпиперазинилпиридинил,
 40 метилсульфонилпиперазинилпиридинил, метилсульфонилэтилпиперазинилпиридинил,
 оксопиперазинилпиридинил, ацетилпиперазинилпиридинил, (трет-
 бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)(метил)
 пиридинил, метилпиперазинилпиридинил, карбоксиметилпиперазинилпиридинил,
 карбоксиэтилпиперазинилпиридинил, этоксикарбонилметилпиперазинилпиридинил,
 45 этоксикарбонилэтилпиперазинилпиридинил, морфолинилпиридинил,
 тиоморфолинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонил)-3,6-дигидропиридин,
 оксотиоморфолинилпиридинил, диоксотиоморфолинилпиридинил,
 оксодиазепанилпиридинил, тетрагидропиранилпиримидинил,

фтороксетанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиримидинил, гидроксизетидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)азетидинилпиримидинил, (гидрокси) (трифторметил)-азетидинилпиримидинил, карбоксиазетидинилпиримидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)азетидинилпиримидинил,

5 тетразолилазетидинилпиримидинил, гидрокситетрагидрофуранилпиримидинил, гидроксипирролидинилпиримидинил, карбоксипирролидинилпиримидинил, (карбокси) (метил)пирролидинилпиримидинил, карбоксиметилпирролидинилпиримидинил, этоксикарбонилпирролидинилпиримидинил, фтортетрагидропиранилпиримидинил, гидрокситетрагидропиранилпиримидинил, (гидрокси)диоксидотетрагидротииопиранил)

10 пиримидинил, пиперидинилпиримидинил, дифторпиперидинилпиримидинил, (циано) (метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(нитрометил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (гидрокси)-(трифторметил) пиперидинилпиримидинил, (гидроксиметил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, метилсульфонилпиперидинилпиримидинил, оксопиперидинилпиримидинил, (формил)

15 (метил)пиперидинилпиримидинил, карбоксипиперидинилпиримидинил, (карбокси) (фтор)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(этил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(трифторметил)- пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(гидрокси)пиперидинилпиримидинил, (карбокси) (гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метокси)-

20 пиперидинилпиримидинил, (амино)(карбокси)пиперидинилпиримидинил, карбоксиметилпиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)-(фтор) пиперидинилпиримидинил, (метоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиримидинил, (этил) (метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (изопропил)-(метоксикарбонил)

25 пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(трифторметил) пиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил)пиперидинилпиримидинил, (метокси)-(метоксикарбонил)пиперидинилпиримидинил, (карбокси)(метоксикарбонил) -пиперидинилпиримидинил, (метил)(морфолинилэтоксикарбонил)

30 пиперидинилпиримидинил, этоксикарбонилметилпиперидинилпиримидинил, метилсульфониламинокарбонилпиперидинилпиримидинил, ацетилпиперидинилпиримидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинилпиримидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинилпиримидинил, тетразолилпиперидинилпиримидинил, гидроксикарбонилпиперидинилпиримидинил,

35 аминосульфониламинокарбонилпиперидинилпиримидинил, пиперазинилпиримидинил, метилсульфонилпиперазинилпиримидинил, оксопиперазинилпиримидинил, карбоксипиперазинилпиримидинил, карбоксиэтилпиперазинилпиримидинил, трет-бетоксикарбонилпиперазинилпиримидинил, тетразолилметилпиперазинилпиримидинил, триоксогексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиперазинилпиримидинил,

40 морфолинилпиримидинил, диметилморфолинилпиримидинил, гидроксиметилморфолинилпиримидинил, карбоксиморфолинилпиримидинил, (карбокси) (метил)морфолинилпиримидинил, карбоксиметилморфолинилпиримидинил, тиоморфолинилпиримидинил, оксопиоморфолинилпиримидинил, диоксопиоморфолинилпиримидинил, карбоксиазепанилпиримидинил,

45 карбоксиазепанилпиримидинил, оксодиазепанилпиримидинил, (оксодиазепанил) (трифторметил)пиримидинил, (оксодиазепанил)(метокси)пиримидинил, (метил)(оксо) диазепанилпиримидинил, диоксодиазепанилпиримидинил, гидроксиксетанилпиперазинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиперазинил,

(этоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиразинил, морфолинилметилтиенил, морфолинилэтилпиразолил, изопропилметилпиразолил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиридазинил, карбокси-3-азабицикло-[3.1.0]гексанилпиримидинил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанилпиримидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбокси-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиридинил, карбокси-3-азабицикло[4.1.0]гептанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло-[4.1.0]гептанилпиримидинил, этоксикарбонил-3-азабицикло-[4.1.0]гептанил-пиримидинил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]октанилпиримидинил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-карбокси-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, 3-(диметиламинокарбонил)-8-азабицикло-[3.2.1]октанилпиримидинил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанилпиримидинил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]-нонанилпиримидинил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил-пиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, (карбокси)(метил)-5-азаспиро[2.3]гексанилпиримидинил, карбокси-5-азаспиро[2.4]гептанилпиримидинил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанилпиримидинил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанилпиримидинил, (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро-[4.5]деканилпиримидинил, 3,6-эпиминофуоро [3.2-b]фуранилпиримидинил, 5-(метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)-дигидроизоиндолил, (тетрагидротиофенил)пиразолил, метилсульфоксиминилфенил, (имино)(оксо)тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил и (диоксо)тиазинанилпиримидинил. Дополнительные значения R¹ включают цианоизопропилфенил.

Окончательные значения R¹ включают водород, бром, хлор, метилсульфонилфенил, метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксиметил)пирролидинил, (хлорметил)пиридинил, (карбокси)пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, пиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, гидроксиметилпиридинил, метоксипиридинил, метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, пиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил, (тетрагидропиранилпиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 5-(метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)дигидроизоиндолил, (тетрагидротиофенил)пиразолил, метилсульфоксиминилфенил, (имино)(оксо)-тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил, (диоксо)-тиазинанилпиримидинил, сульфоксиминоморфолинилпиримидинил, фторизопропилпиримидинил, гидроксиизопропилпиримидинил и цианоизопропилфенил.

Выбранные значения R¹ включают водород, бром, хлор, метилсульфонилфенил, метоксиазетидинил, метоксипирролидинил, (метоксиметил)пирролидинил, (хлорметил)пиридинил, (карбокси)пиперидинил, метилсульфонилпиперазинил, пиразолил, метилсульфонилпиразолил, метилсульфонилэтилпиразолил, гидроксиметилпиридинил,

метоксипиридинил, метилсульфонилпиридинил, метилсульфонилметилпиридинил, пиперазинилпиридинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил)пиридинил, (тетрагидропиранилпиримидинил, (карбокси)(метил)пиперидинилпиримидинил, метоксикарбонилпиперидинилпиримидинил, (этоксикарбонил)(метил)-

5 пиперидинилпиримидинил, морфолинилпиримидинил, 5-(метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил, дигидроизоиндолил, (метилсульфонил)дигидроизоиндолил, (тетрагидротиофенил)пиразолил, метилсульфоксиминилфенил, (имино)(оксо)-тиазинанилпиримидинил, (оксо)тиазинанилпиримидинил, (диоксо)-тиазинанилпиримидинил и сульфоксиминоморфолинилпиримидинил.

10 Типичные примеры необязательных заместителей для R^2 включают C_2 - C_6 -алкоксикарбонил.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^2 включают этоксикарбонил.

15 В первом варианте осуществления R^2 обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^2 обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает фтор. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает хлор. В третьем варианте осуществления R^2 обозначает трифторметил.

20 В четвертом варианте осуществления R^2 обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает незамещенный метил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^2 обозначает незамещенный этил. В другом воплощении этого варианта осуществления

25 R^2 обозначает монозамещенный метил или монозамещенный этил. В пятом варианте осуществления R^2 обозначает цианогруппу.

Типичные значения R^2 включают водород, фтор, хлор, трифторметил, метил и этоксикарбонилэтил.

30 Конкретные значения R^2 включают водород и фтор.

В первом варианте осуществления X обозначает гетероатом. В одном воплощении этого варианта осуществления X обозначает атом кислорода. Во втором воплощении этого варианта осуществления X обозначает атом серы.

Во втором варианте осуществления X обозначает $-S(O)$.

35 В третьем варианте осуществления X обозначает $-N(R^d)$. В одном воплощении этого варианта осуществления X обозначает $-NH$.

В четвертом варианте осуществления X обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Типичные значения X в этом

40 варианте осуществления включают метилен ($-CH_2-$), (метил)метилен, этилен ($-CH_2CH_2-$), (этил)метилен, (диметил)метилен, (метил)этилен, пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$), (пропил)метилен и (диметил)этилен и любая из этих цепей необязательно может содержать один или более заместителей. В одном воплощении этого варианта осуществления X обозначает незамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. Во

45 втором воплощении этого варианта осуществления X обозначает монозамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. В третьем воплощении этого варианта осуществления X обозначает дизамещенную линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкиленовую цепь. В предпочтительном воплощении этого варианта

осуществления X обозначает незамещенный метилен.

Примеры типичных заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают галоген,

5 гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, арил, -C(O)R^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -S(O)(N-R^d)R^a или -SO₂NR^bR^c.

Конкретные значения X включают кислород, -NH и метилен.

В предпочтительном варианте осуществления X обозначает кислород. В другом предпочтительном варианте осуществления X обозначает -NH.

10 В первом варианте осуществления Z обозначает гетероатом. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает атом кислорода. Во втором воплощении этого варианта осуществления Z обозначает атом серы.

Во втором варианте осуществления Z обозначает -S(O).

15 В третьем варианте осуществления Z обозначает -N(R^d). В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает -NH.

В четвертом варианте осуществления Z обозначает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь. Типичные значения Z в этом варианте осуществления включают метилен (-CH₂-), (метил)метилен, этилен (-CH₂CH₂-),

20 (этил)метилен, (диметил)метилен, (метил)этилен, пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), (пропил)метилен и (диметил)этилен и любая из этих цепей необязательно может содержать один или более заместителей. В одном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает незамещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь. Во

25 втором воплощении этого варианта осуществления Z обозначает монозамещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь. В третьем воплощении этого варианта осуществления Z обозначает дизамещенную линейную или разветвленную C₁-C₄-алкиленовую цепь. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления Z обозначает незамещенный метилен.

30 Примеры типичных заместителей алкиленовой цепи, которая может содержаться в соединении, предлагаемом в настоящем изобретении, включают галоген,

гидроксигруппу, оксогруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, арил, -C(O)R^d, -CO₂R^d, -CONR^bR^c, -S(O)(N-R^d)R^a или -SO₂NR^bR^c.

35 Конкретные значения Z включают кислород, -NH и метилен.

В предпочтительном варианте осуществления Z обозначает метилен.

В предпочтительном варианте осуществления X обозначает кислород или -NH и Z обозначает метилен.

40 Обычно R^{5a} обозначает водород, гидроксигруппу, галоген, трифторметил, -NR^bR^c, S(O)₂R^a, -OR^a или -O-(CO)R^d; или C₁-C₆-алкил и эта группа необязательно может быть замещенной.

Подходящие примеры необязательных заместителей для R^{5a} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген,

45 гидроксигруппу, трифторметил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу,

C₂-C₆-алкилкарбонил, C₂-C₆-алкилоксикарбонил, (гидрокси)C₁-C₆-алкил,

(C₃-C₇)циклоалкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил,

ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Типичные примеры конкретных заместителей для R^{5a} включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, хлор, фторметил, фторизопропил, цианогруппу, цианоэтил, нитрометил, метил, этил, изопропил, изопропилметил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, метоксигруппу, изопропоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, аминометил, аминоизопропил, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, ацетиламинметил, метилсульфониламиногруппу, N-метил-N-(метилсульфонил)аминогруппу, бис(метилсульфонил)аминогруппу, N-(карбоксиэтил)-N-(метил)аминогруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, формил, ацетил, ацетоксиизопропил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, морфолинилэтоксикарбонил, этоксикарбонилметилиденил, метилсульфониламинокарбонил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксикасадиазолил, аминакарбонил, аminosульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

В первом варианте осуществления R^{5a} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу. В третьем варианте осуществления R^{5a} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^{5a} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{5a} обозначает -NR^bR^c. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает -NH₂. В шестом варианте осуществления R^{5a} обозначает -NR^cC(O)R^d. В седьмом варианте осуществления R^{5a} обозначает -C(O)-NR^cR^d. В восьмом варианте осуществления R^{5a} обозначает -NHS(O)₂R^e. В девятом варианте осуществления R^{5a} обозначает -S-R^a. В десятом варианте осуществления R^{5a} обозначает -S(O)-R^a. В одиннадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает -S(O)₂R^a. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает -S(O)₂-CH₃. В двенадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает -S(O)(N-R^d)R^a. В тринадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает -S(O)₂(N-R^d). В четырнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает -OR^a. В одном воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает C₁-C₆-алкил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает арил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^a обозначает гетероарил. В пятнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает -(CO)-R^d. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает -O-(CO)-CH₃. В шестнадцатом варианте осуществления -C(O)-OR^d. В семнадцатом варианте

осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает замещенный C_1 - C_6 -алкил.

5 Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает незамещенный C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает метил. В восемнадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкил. В девятнадцатом варианте осуществления

10 R^{5a} обозначает необязательно замещенный гетероарил.

В двадцатом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный арил. В двадцать первом варианте осуществления R^{5a} обозначает необязательно замещенный C_2 - C_6 -алкенил.

15 В двадцать втором варианте осуществления R^{5a} обозначает цианогруппу.

Обычно R^{5b} обозначает водород или гидроксигруппу; C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкоксигруппу и любая из этих групп необязательно может быть замещенной.

В первом варианте осуществления R^{5b} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{5b} обозначает гидроксигруппу. В третьем варианте осуществления R^{5b} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает фтор. В четвертом варианте осуществления R^{5b} обозначает трифторметил. В пятом

20 варианте осуществления R^{5b} обозначает замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил.

25 В одном воплощении этого варианта осуществления R^{5b} обозначает метил. В шестом варианте осуществления R^{5b} обозначает цианогруппу.

Конкретные значения R^{5b} включают водород и метил.

30 В предпочтительном альтернативном варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил.

Во втором предпочтительном альтернативном варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают тиокарбонил.

35 В третьем предпочтительном альтернативном варианте осуществления R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают $-C=N-OH$.

Выбранные значения R^{5a} включают водород, гидроксигруппу, фтор, трифторметил, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CO)CH_3$, $-SO_2-CH_3$, $-CO_2-CH_3$, метил и метоксигруппу.

40 Выбранные значения R^{5b} включают водород, гидроксигруппу, фтор, трифторметил и метил.

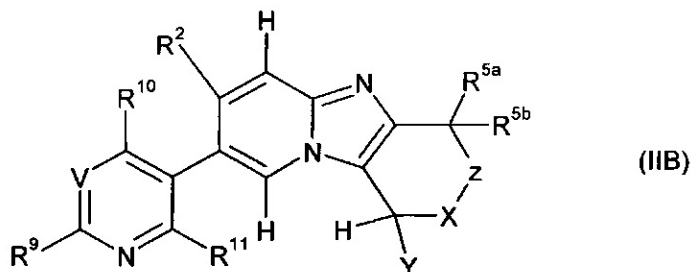
В предпочтительном варианте осуществления R^{5a} является таким, как определено выше и R^{5b} обозначает водород. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу.

45

В другом предпочтительном варианте осуществления R^{5a} является таким, как определено выше и R^{5b} обозначает C_1 - C_4 -алкил, предпочтительно метил. В

предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{5a} обозначает гидроксигруппу.

Конкретная подгруппа соединений формулы (IIA), приведенной выше, представлена соединениями формулы (IIB) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой

V обозначает C-R¹² или N;

R⁹ обозначает водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, цианогруппу, циано(C₁-C₆)алкил, нитро(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₂-C₆-алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкилоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфонил, арилсульфонил, (C₁-C₆)-алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, оксогруппу, аминогруппу, amino-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкиламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[гидрокси(C₁-C₆)алкил]аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфониламиногруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппу, бис[(C₁-C₆)-алкилсульфонил]аминогруппу, N-[(C₁-C₆)алкил]-N-[карбокси(C₁-C₆)-алкил]аминогруппу, карбокси(C₃-C₇)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C₃-C₇)-циклоалкил(C₁-C₆)алкиламиногруппу, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, (C₂-C₆)-алкилкарбонилокси(C₁-C₆)алкил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, морфолинил(C₁-C₆)-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонилметилиденил, аминакарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинакарбонил, аминосульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил или [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил; или R⁹ обозначает (C₃-C₇)-циклоалкил, (C₃-C₇)циклоалкил(C₁-C₆)алкил, (C₄-C₇)циклоалкенил, (C₄-C₉)-бициклоалкил, (C₄-C₉)бициклоалкилен, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₃-C₇)-гетероциклоалкил(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкенил, (C₄-C₉)-гетеробициклоалкил или (C₄-C₉)спирогетероциклоалкил, или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей;

R¹⁰ и R¹¹ независимо обозначает водород, галоген, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, -NR^bR^c или -OR^a; или C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкилсульфонил;

R^{12} обозначает водород, галоген или C_1 - C_6 -алкил; и

X, Z, Y, R^2, R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено выше для соединений формулы (IIA).

5 В одном варианте осуществления V обозначает $C-R^{12}$. В другом варианте осуществления V обозначает N .

Обычно R^9 обозначает водород, галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкилоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, арилсульфонил, $(C_1$ - C_6)алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, $(C_1$ - C_6)-алкокси(C_1 - C_6)алкиламиногруппу, N -[(C_1 - C_6)алкил] N -[гидрокси(C_1 - C_6)алкил]-аминогруппу, N -[(C_1 - C_6)алкил]- N -[карбокси(C_1 - C_6)алкил] N -аминогруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкиламиногруппу, карбокси(C_3 - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)-алкиламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, $(C_2$ - C_6)-алкилкарбонилокси(C_1 - C_6)алкил, карбоксигруппу, морфолинил(C_1 - C_6)-алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонилметилденил, ди(C_1 - C_6)алкиламинокарбонил, или $(C_1$ - C_6)-алкилсульфоксиминил; или R^9 обозначает $(C_3$ - C_7)циклоалкил, $(C_3$ - C_7)-циклоалкил- $(C_1$ - C_6)алкил, $(C_4$ - C_7)циклоалкенил, $(C_4$ - C_9)бициклоалкил, $(C_3$ - C_7)-гетероциклоалкил, $(C_4$ - C_9)гетеробициклоалкил $(C_4$ - C_9)спирогетероциклоалкил, $(C_4$ - C_9)бициклоалкилен или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Обычно R^9 обозначает $(C_1$ - C_6)алкил, галоген(C_1 - C_6)алкил, (гидрокси) C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, арилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, $(C_1$ - C_6)-алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкилкарбониламино(C_1 - C_6)алкил, $(C_1$ - C_6)-алкилсульфоксиминил, карбоксигруппу, оксогруппу, или C_2 - C_6 -алкилоксикарбонил; или R^9 обозначает $(C_3$ - C_7)циклоалкил, $(C_3$ - C_7)-гетероциклоалкил, или гетероарил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R^9 обозначает необязательно замещенную $(C_3$ - C_7)циклоалкильную группу, то типичные значения включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R^9 обозначает необязательно замещенную $(C_3$ - C_7)циклоалкил(C_1 - C_6)-алкильную группу, то типичным значением является циклогексилметил и эта группа необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R^9 обозначает необязательно замещенную $(C_4$ - C_7)циклоалкенильную группу, то типичные значения включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)бициклоалкильную группу, то типичные значения включают бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[4.1.0]гептанил и бицикло[2.2.2]октанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)-бициклоалкенильную группу, то типичным значением является бицикло[3.1.0]гексенил.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенную (C₃-C₇)-гетероциклоалкильную группу, то типичные значения включают оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиadiaзепанил, (имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил или (диоксо)тиазинанил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенную (C₃-C₇)-гетероциклоалкенильную группу, то типичным значением является необязательно замещенный 1,2,3,6-тетрагидропиридинил или 3,6-дигидропиридин.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)-гетеробициклоалкильную группу, то типичные значения включают 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло-[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло[2.2.2]октанил, хинуклидинил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3,9-диазабицикло-[4.2.1]нонанил и 3,6-эпимино[3,2b]-фуранил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенную (C₄-C₉)-спирогетероциклоалкильную группу, то типичные значения включают 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро-[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил и 2,4,8-триазаспиро[4.5]-деканил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Если R⁹ обозначает необязательно замещенный гетероарил, то типичные значения включают триазолил и (метил)триазолил.

Иллюстративно R⁹ обозначает водород, изопропил, изопропилметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксиизопропил, хлорметил, метоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метиламиногруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, метилсульфоксиминил или этоксикарбонилэтил; или R⁹ обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.1.0]гексенил бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранилпиримидинил, пиперидинил, пиперазинил, гексагидро-[1,2,5]тиадиазоло[2,3-а]пиразинил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, оксазепанил, диазепанил, тиadiaзепанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]

гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, 2-оксабицикло [2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло-[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил, 5-азаспиро[2.4]гептанил, 2-азаспиро-[3.3]гептанил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, эпиминофуоро[3.2-b]фуранил, (имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил, (диоксо)тиазинанил или триазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Предпочтительно, если R^9 обозначает хлорметил, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, фенилсульфонил; или циклопропил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, или триазолил и любая из этих групп необязательно может содержать один или более заместителей.

Примеры необязательных заместителей, которые могут содержаться в R^9 , включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, галоген(C_1 - C_6)алкил, цианогруппу, циано-(C_1 - C_6)алкил, нитрогруппу, нитро(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, C_2 - C_6 -алкенил, гидроксигруппу, гидрокси(C_1 - C_6)алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилтиогруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфонил(C_1 - C_6)алкил, оксогруппу, аминогруппу, C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_6)-алкиламиногруппу, C_2 - C_6 -алкилкарбониламиногруппу, (C_2 - C_6)-алкилкарбониламино-(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбониламиногруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфониламиногруппу, формил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил, морфолинил-(C_1 - C_6)-алкоксикарбонил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонил(C_1 - C_6)алкил, C_2 - C_6 -алкоксикарбонилметиленидил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , определенный в настоящем изобретении, -(C_1 - C_6)алкил- Ω , аминокарбонил, C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, ди(C_1 - C_6)-алкиламинокарбонил, аминосульфони́л, ди(C_1 - C_6)алкиламиносульфони́л, (C_1 - C_6)алкилсульфоксиминил и [(C_1 - C_6)алкил][N-(C_1 - C_6)алкил]сульфоксиминил.

Выбранные примеры необязательных заместителей для R^9 включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей галоген, цианогруппу, трифторметил, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, (C_1 - C_6)алкилсульфоксиминил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Подходящие примеры конкретных заместителей для R^9 включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей фтор, фторметил, хлор, бром, цианогруппу, цианометил, цианоэтил, нитрогруппу, нитрометил, метил, этил, изопропил, циклопропил, трифторметил, трифторэтил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, этоксигруппу, дифторметоксигруппу, трифторметоксигруппу, трифторэтоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, оксогруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, ацетиламиногруппу, ацетиламинометил, метоксикарбониламиногруппу, этоксикарбониламиногруппу, трет-

бутоксикарбониламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, н-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, морфолинилэтоксикарбонил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, этоксикарбонилметилендил, ацетиламиносульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил, тетразолилметил, гидроксидиазолил, аминакарбонил, метиламинокарбонил, диметиламино-карбонил, метилсульфониламинокарбонил, аминосульфониламинокарбонил, метиламино-сульфонил, диметиламиносульфонил, метилсульфоксиминил и (метил)(N-метил)сульфоксиминил.

Выбранные примеры конкретных заместителей для R⁹ включают один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, включающей гидроксигруппу, метил, трифторметил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонил, метоксикарбонил, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, метилсульфоксиминил, оксогруппу и карбоксигруппу.

Обычно R⁹ обозначает водород, фтор, фторизопротил, цианогруппу, метил, хлорметил, изопротил, трифторметил, этенил, гидроксигруппу, гидроксиметил, гидроксизопротил, метоксигруппу, изопротилоксигруппу, трифторэтоксигруппу, карбоксициклобутилоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, метилсульфонилэтил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу, метоксиэтиламиногруппу, N-(гидроксиэтил)-N-(метил) аминогруппу, N-[карбоксиэтил]-N-метиламиногруппу, карбоксициклопентиламиногруппу, карбоксициклопропилметиламиногруппу, метилсульфониламиногруппу, ацетоксиизопротил, карбоксигруппу, этоксикарбонилэтил, циклопропил, фторметилциклопропил, ацетиламинометилциклопропил, гидроксициклобутил, карбоксициклопентил, карбоксициклогексил, (карбокси)(метил) циклогексил, (карбокси)(гидрокси)-циклогексил, карбоксиметилциклогексил, этоксикарбонилциклогексил, (метоксикарбонил)(метил)циклогексил, (этоксикарбонил)(метил)циклогексил, карбоксициклогексилметил, карбоксициклогексенил, этоксикарбонилциклогексенил, карбоксибицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонилбицикло [3.1.0]-гексанил, карбоксибицикло[4.1.0]гептанил, карбоксибицикло-[2.2.2]октанил, фтороксетанил, гидроксидоксетанил, гидроксизетидинил, (гидрокси)(метил)-азетидинил, карбоксизетидинил, (трет-бутоксикарбонил)(гидрокси)азетидинил, тетразолилазетидинил, гидрокситетрагидрофуранил, пирролидинил, гидроксипирролидинил, карбоксипирролидинил, (карбокси)(метил)-пирролидинил, карбоксиметилпирролидинил, этоксикарбонилпирролидинил, фтортетрагидропиранил, тетрагидропиранил, гидрокситетрагидропиранил, пиперидинил, дифторпиперидинил, (циано)(метил)пиперидинил, (гидрокси)-(нитрометил)пиперидинил, (гидрокси)(метил) пиперидинил, (гидрокси)-(трифторметил)пиперидинил, (гидроксиметил)(метил) пиперидинил, метилсульфонилпиперидинил, оксопиперидинил, (формил)(метил) пиперидинил, ацетилпиперидинил, карбоксипиперидинил, (карбокси)(фтор)пиперидинил, (карбокси)(метил)пиперидинил, (карбокси)(этил)пиперидинил, (карбокси)-(трифторметил)пиперидинил, (карбокси)(гидрокси)пиперидинил, (карбокси)-(гидроксиметил)пиперидинил, (карбокси)(метокси)пиперидинил, (амино)-(карбокси) пиперидинил, карбоксиметилпиперидинил, метоксикарбонил-пиперидинил, (метоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (этил)(метоксикарбонил)-пиперидинил, (изопротил)(метоксикарбонил)пиперидинил, (метокси)-(метоксикарбонил)пиперидинил, (карбокси)(метоксикарбонил)пиперидинил, этоксикарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)(фтор)пиперидинил, (этоксикарбонил)(метил)пиперидинил,

(этоксикарбонил)(трифторметил)-пиперидинил, (этоксикарбонил)(гидроксиметил) пиперидинил, (н-бутоксикарбонил)(метил)пиперидинил, (метил) (морфолинилэтоксикарбонил)-пиперидинил, этоксикарбонилметилпиперидинил, метилсульфониламинокарбонилпиперидинил, ацетиламиносульфонилпиперидинил, метоксиаминокарбонилпиперидинил, тетразолилпиперидинил, гидроксикарбонилпиперидинил, аминсульфонилпиперидинил, пиперазинил, метилпиперазинил, цианоэтилпиперазинил, трифторэтилпиперазинил, метилсульфонилпиперазинил, метилсульфонил-этилпиперазинил, оксопиперазинил, ацетилпиперазинил, карбоксипиперазинил, трет-бутоксикарбонилпиперазинил, карбоксиметилпиперазинил, карбоксиэтилпиперазинил, этоксикарбонилметилпиперазинил, этоксикарбонилэтилпиперазинил, (трет-бутоксикарбонил)пиперазинил, тетразолилметилпиперазинил, триоксогексагидро-[1,2,5] тиадиазоло[2,3-а]пиперазинил, морфолинил, диметилморфолинил, гидроксиметилморфолинил, карбоксиморфолинил, (карбокси)(метил)морфолинил, карбоксиметилморфолинил, тиоморфолинил, оксотиоморфолинил, диоксотиоморфолинил, карбоксиазепанил, карбоксиоксазепанил, оксодиазепанил, (метил)(оксо)-диазепанил, диоксодиазепанил, карбокси-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, (карбокси)(метил)-3-азабицикло-[3.1.0]гексанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбокси-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, карбокси-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, карбокси-3-азабицикло-[4.1.0]гептанил, метоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанил, этоксикарбонил-3-азабицикло[4.1.0]гептанил, (гидрокси)(метил)(оксо)-2-оксабицикло[2.2.2]-октанил, карбокси-3-азабицикло[3.2.1]октанил, метоксикарбонил-3-азабицикло-[3.2.1]октанил, оксо-8-азабицикло[3.2.1]октанил, этоксикарбонилметилиденил-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, оксо-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонанил, карбокси-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3,7-диокса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, карбокси-5-азаспиро[2.3]гексанил, (карбокси)(метил)-5-азаспиро-[2.3]гексанил, карбокси-5-азаспиро[2.4]гептанил, карбокси-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]-нонанил, (диоксо)(метил)-2,4,8-триазаспиро[4.5]деканил, 3,6-эпиминофуоро [3.2-б]фуранилпиримидинил, метилсульфоксиминил, (метил)циклобутилдиол, (имино)(оксо)тиазинанил, (оксо)тиазинанил. (диоксо)тиазинанил или (метил)триазалил.

Выбранные значения R⁹ включают хлорметил, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, пиперазинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил), тетрагидропиранил, (карбокси)(метил)-пиперидинил, метоксикарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинил, морфолинил, 5-метил-1Н-1,2,4-триазалил, метилсульфоксиминил, гидроксизопропил, фторизопропил и цианоизопропил.

Иллюстративные значения R⁹ включают хлорметил, гидроксиметил, метоксигруппу, метилсульфонил, метилсульфонилметил, пиперазинил, (трет-бутоксикарбонилпиперазинил), тетрагидропиранил, (карбокси)(метил)-пиперидинил, метоксикарбонилпиперидинил, (этоксикарбонил)(метил)-пиперидинил, морфолинил, 5-метил-1Н-1,2,4-триазалил и метилсульфоксиминил.

В одном варианте осуществления R¹⁰ обозначает водород. Во втором варианте осуществления R¹⁰ обозначает галоген. В третьем варианте осуществления R¹⁰ обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R¹⁰ обозначает

трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{10} обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{10} обозначает $-NR^bR^c$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{10} обозначает $-NH_2$. В седьмом варианте осуществления R^{10} обозначает $-OR^a$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{10} обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R^{10} обозначает C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{10} обозначает метил. В девятом варианте осуществления R^{10} обозначает C_1-C_6 -алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{10} обозначает метилсульфонил.

В одном варианте осуществления R^{11} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{11} обозначает галоген. В третьем варианте осуществления R^{11} обозначает цианогруппу. В четвертом варианте осуществления R^{11} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{11} обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{11} обозначает $-NR^bR^c$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает $-NH_2$. В седьмом варианте осуществления R^{11} обозначает $-OR^a$. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R^{11} обозначает C_1-C_6 -алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает метил. В девятом варианте осуществления R^{11} обозначает C_1-C_6 -алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{11} обозначает метилсульфонил.

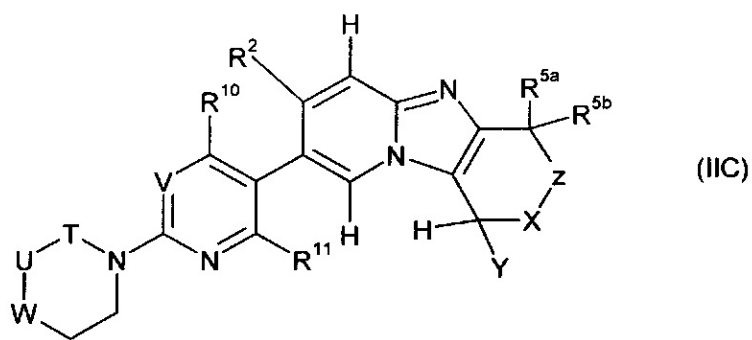
Конкретные значения R^{10} и R^{11} включают водород, метил и метилсульфонил.

Обычно R^{12} обозначает водород или C_1-C_6 -алкил.

Конкретные значения R^{12} включают водород и метил.

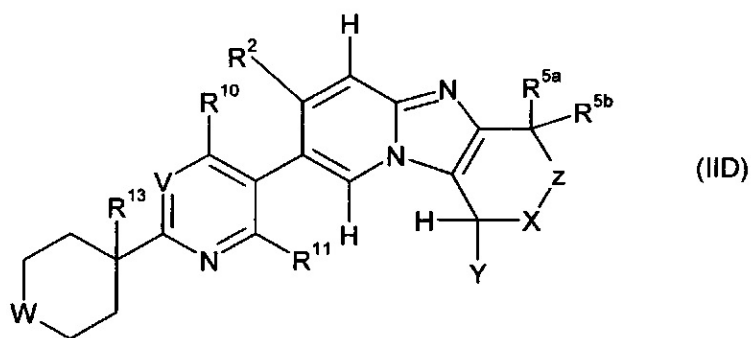
Конкретные подгруппы соединений формулы (IIВ), приведенной выше, представлены соединениями формулы (IIС), (IID), (IIE), (IIF), (IIG), (IIH), (IIJ), (IIK), (IIL), (IIM), и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:

5



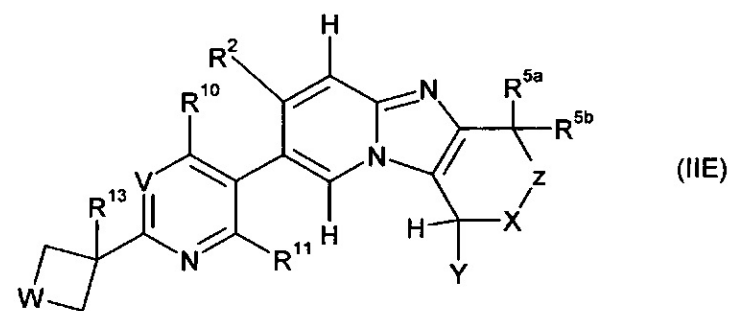
10

15



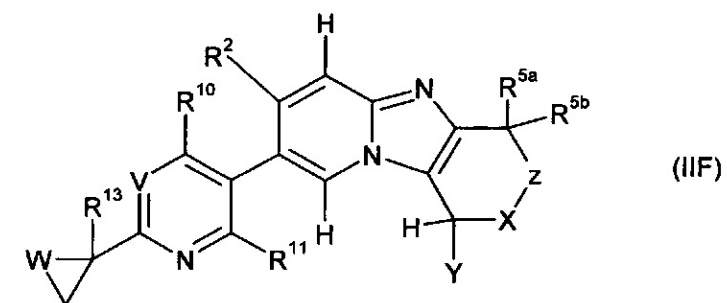
20

25



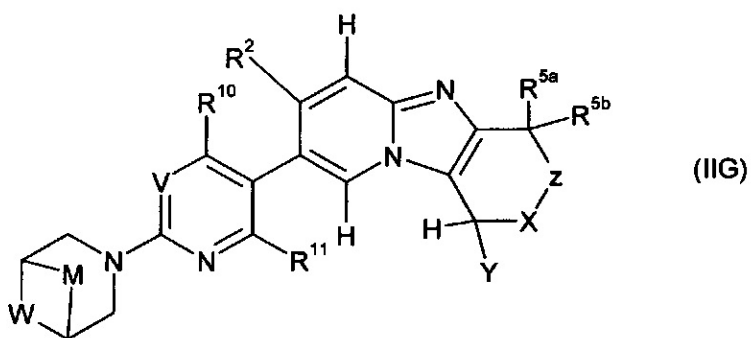
30

35

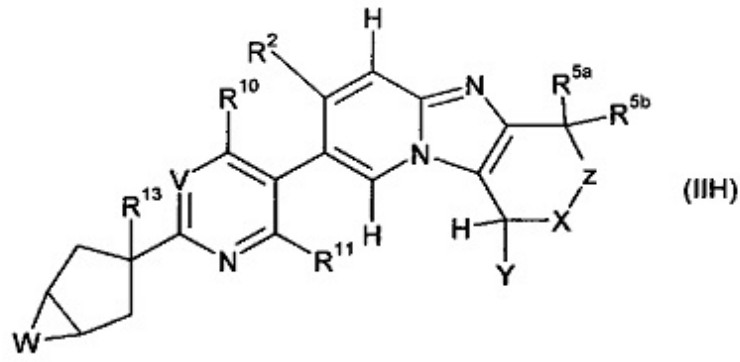


40

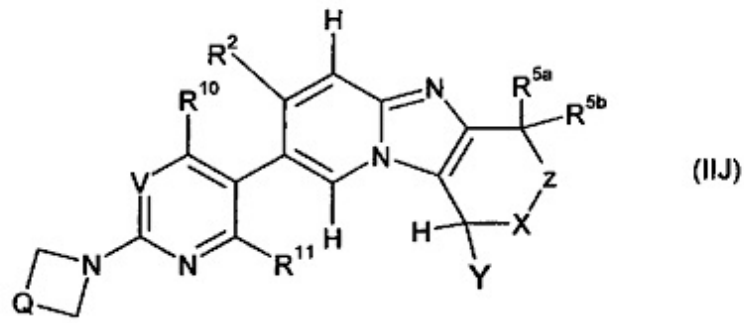
45



5

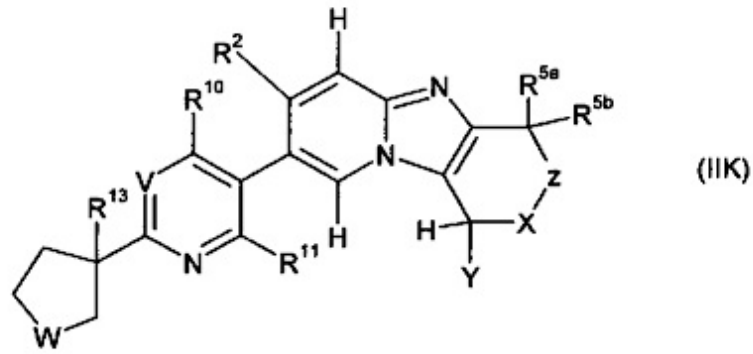


10



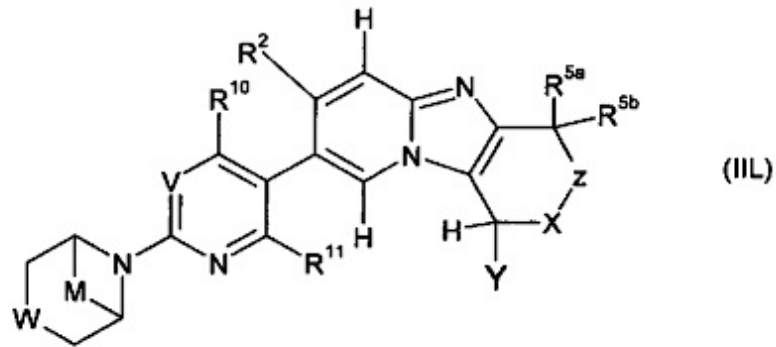
15

20



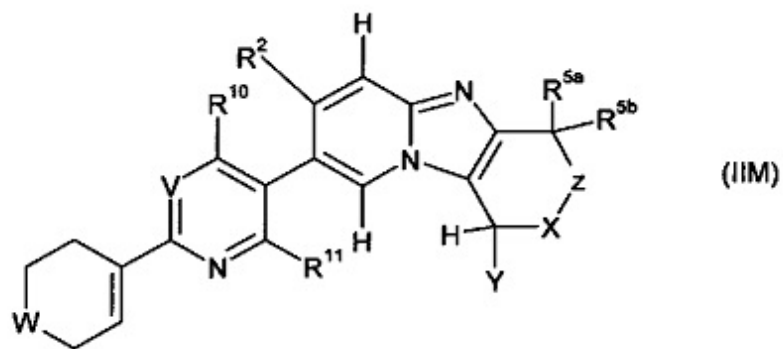
25

30



35

40



45

в которой

T обозначает $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

U обозначает C(O) или S(O)₂;

W обозначает O, S, S(O), S(O)₂, N(R¹⁴), S(O)(N-R^d) или C(R¹⁵)(R¹⁶);

5 -M- обозначает $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{W}-\text{CH}_2-$;

Q обозначает C(R¹⁵)(R¹⁶);

R¹³ обозначает водород, галоген, цианогруппу, галоген(C₁-C₆)алкил, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкоксигруппу, C₁-C₆-алкилтиогруппу, C₁-C₆-алкилсульфинил, C₁-C₆-алкилсульфонил, аминогруппу, C₁-C₆-алкиламиногруппу, ди(C₁-C₆)алкиламиногруппу, (C₂-C₆)алкилкарбонил-аминогруппу, (C₂-C₆)алкилкарбониламино(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкилсульфониламиногруппу или (C₁-C₆)алкилсульфониламино(C₁-C₆)алкил;

15 R¹⁴ обозначает водород, циано(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкил, трифторметил, трифторэтил, C₁-C₆-алкилсульфонил, (C₁-C₆)алкилсульфонил(C₁-C₆)алкил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, изостер карбоновой кислоты или
20 пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, -(C₁-C₆)алкил-Ω, аминокарбонил, C₁-C₆-алкиламинокарбонил, ди(C₁-C₆)алкиламинокарбонил, аминосульфони́л или ди(C₁-C₆)-алкиламиносульфони́л;

R¹⁵ обозначает водород, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу, гидрокси(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкилсульфонил, формил, C₂-C₆-алкилкарбонил, ди(C₁-C₆-алкил)аминокрбонил, карбоксигруппу, карбокси(C₁-C₆)алкил, C₂-C₆-алкоксикарбонил, C₂-C₆-алкоксикарбонил(C₁-C₆)алкил, аминосульфони́л, (C₁-C₆)алкилсульфоксиминил, [(C₁-C₆)алкил][N-(C₁-C₆)алкил]сульфоксиминил, изостер
30 карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω, определенный в настоящем изобретении, или -(C₁-C₆)алкил-Ω;

R¹⁶ обозначает водород, галоген, C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, трифторметил, гидроксигруппу, гидрокси-(C₁-C₆)алкил, C₁-C₆-алкоксигруппу, аминогруппу или
35 карбоксигруппу; и

V, Y, X, Z, R², R^{5a}, R^{5b}, R¹⁰ и R¹¹ являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления T обозначает $-\text{CH}_2-$. Во втором варианте осуществления T обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

40 В одном варианте осуществления U обозначает C(O). В другом варианте осуществления U обозначает S(O)₂-

Обычно W обозначает O, S(O)₂, S(O)(N-R^d), N(R¹⁴) или C(R¹⁵)(R¹⁶).

Обычно W обозначает O, N(R¹⁴) или C(R¹⁵)(R¹⁶).

45 В первом варианте осуществления W обозначает O. Во втором варианте осуществления W обозначает S. В третьем варианте осуществления W обозначает S(O). В четвертом варианте осуществления W обозначает S(O)₂. В пятом варианте

осуществления W обозначает $N(R^{14})$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления W обозначает -NH. В шестом варианте осуществления W обозначает $C(R^{15})(R^{16})$. В седьмом варианте осуществления W обозначает $S(O)(N-R^d)$. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления W обозначает $S(O)(NH)$.

В одном варианте осуществления -M- обозначает $-CH_2-$. Во втором варианте осуществления -M- обозначает $-CH_2CH_2-$. В третьем варианте осуществления M обозначает CH_2-W-CH_2 . В одном воплощении этого варианта осуществления M обозначает CH_2-O-CH_2 . Во втором воплощении этого варианта осуществления M обозначает $CH_2-S(O)(N-R^d)-CH_2$. В третьем воплощении этого варианта осуществления M обозначает CH_2-S-CH_2 . В четвертом воплощении этого варианта осуществления M обозначает $CH_2-S(O)-CH_2$. В пятом воплощении этого варианта осуществления M обозначает $CH_2-S(O)_2-CH_2$. В шестом воплощении этого варианта осуществления M обозначает $CH_2-N(R^{14})-CH_2$. В седьмом воплощении этого варианта осуществления M обозначает $CH_2-C(R^{15})(R^{16})-CH_2$.

В первом варианте осуществления R^{13} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{13} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R^{13} обозначает галоген(C_1-C_6)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает фторметил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает трифторметил. В четвертом варианте осуществления R^{13} обозначает гидроксигруппу. В пятом варианте осуществления R^{13} обозначает C_1-C_6 -алкоксигруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метоксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{13} обозначает C_1-C_6 -алкилтиогруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метилтиогруппу. В седьмом варианте осуществления R^{13} обозначает C_1-C_6 -алкилсульфинил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метилсульфинил. В восьмом варианте осуществления R^{13} обозначает C_1-C_6 -алкилсульфонил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метилсульфонил. В девятом варианте осуществления R^{13} обозначает аминогруппу. В десятом варианте осуществления R^{13} обозначает C_1-C_6 -алкиламиногруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метиламиногруппу. В одиннадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает ди(C_1-C_6)алкиламиногруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает диметиламиногруппу. В двенадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает (C_2-C_6)алкилкарбониламиногруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает ацетиламиногруппу. В тринадцатом варианте

осуществления R^{13} обозначает (C_2-C_6) алкилкарбониламино (C_1-C_6) алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает ацетиламинометил. В четырнадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает (C_1-C_6) алкилсульфониламиногруппу. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метилсульфониламиногруппу. В пятнадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает (C_1-C_6) алкилсульфониламино (C_1-C_6) алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{13} обозначает метилсульфониламинометил. В шестнадцатом варианте осуществления R^{13} обозначает цианогруппу.

Обычно R^{13} обозначает водород, галоген, галоген (C_1-C_6) алкил, гидроксигруппу или (C_2-C_6) алкилкарбониламино (C_1-C_6) алкил.

Выбранные значения R^{13} включают водород, фтор, фторметил, гидроксигруппу, метоксигруппу, метилтиогруппу, метилсульфинил, метилсульфонил, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу и ацетиламинометил.

Конкретные значения R^{13} включают водород, фтор, фторметил, гидроксигруппу и ацетиламинометил.

Предпочтительно, если R^{13} обозначает водород, гидроксигруппу или фтор.

Обычно R^{14} обозначает водород, циано (C_1-C_6) алкил, C_1-C_6 -алкил, трифторметил, трифторэтил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, (C_1-C_6) алкилсульфонил (C_1-C_6) алкил, формил, C_2-C_6 -алкилкарбонил, карбоксигруппу, карбокси (C_1-C_6) -алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил- (C_1-C_6) алкил, тетразолил (C_1-C_6) алкил, аминокарбонил, C_1-C_6 -алкиламинокарбонил, ди (C_1-C_6) -алкиламинокарбонил, аминоссульфонил, C_1-C_6 -алкиламиносульфонил или ди (C_1-C_6) алкиламиносульфонил.

Предпочтительно, если R^{14} обозначает водород, C_1-C_6 -алкил или C_2-C_6 -алкилкарбонил.

Типичные значения R^{14} включают водород, цианоэтил, метил, этил, изопропил, трифторметил, трифторэтил, метилсульфонил, метилсульфонилэтил, формил, ацетил, карбоксигруппу, карбоксиметил, карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, тетразолилметил, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил, аминоссульфонил, метиламиносульфонил и диметиламиносульфонил.

Конкретные значения R^{14} включают водород, метил и ацетил.

В предпочтительном варианте осуществления R^{14} обозначает водород.

В выбранном варианте осуществления R^{14} обозначает C_1-C_6 -алкил.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления R^{14} обозначает C_2-C_6 -алкилкарбонил.

Обычно R^{15} обозначает галоген, карбоксигруппу, карбокси (C_1-C_6) алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил, ди (C_1-C_6) -алкиламинокарбонил,

C_2-C_6 -алкоксикарбонил(C_1-C_6)алкил, изостер карбоновой кислоты или пролекарственный фрагмент Ω , определенный в настоящем изобретении, или $-(C_1-C_6)$ алкил- Ω .

5 Обычно R^{15} обозначает водород, галоген, цианогруппу, гидроксигруппу, гидроксид(C_1-C_6)алкил, C_1-C_6 -алкилсульфонил, формил, карбоксигруппу, карбоксид(C_1-C_6)алкил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил, C_2-C_6 -алкоксикарбонил (C_1-C_6)алкил, аминсульфонил, (C_1-C_6)алкилсульфоксиминил, [(C_1-C_6)алкил][N-(C_1-C_6)алкил]
10 сульфоксиминил, (C_1-C_6)алкилсульфониламинокарбонил, (C_2-C_6)-алкилкарбониламинсульфонил, (C_1-C_6)алкоксиаминокарбонил, тетразолил или гидроксидоксиадиазолил.

Типичные значения R^{15} включают водород, фтор, цианогруппу, гидроксигруппу, гидроксиметил, метилсульфонил, формил, карбоксигруппу, карбоксиметил,
15 карбоксиэтил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонилметил, метоксикарбонилэтил, этоксикарбонилметил, этоксикарбонилэтил, аминсульфонил, метилсульфоксиминил, (метил)(N-метил)сульфоксиминил, метилсульфониламинокарбонил, диметиламинокарбонил, ацетиламинсульфонил, метоксиаминокарбонил, тетразолил и гидроксидоксиадиазолил.

20 В выбранном варианте осуществления R^{15} обозначает карбоксигруппу. Обычно R^{16} обозначает водород, галоген или C_1-C_6 -алкил.

Предпочтительно, если R^{16} обозначает водород или C_1-C_6 -алкил.

25 Выбранные значения R^{16} включают водород, фтор, метил, этил, изопропил, циклопропил, трифторметил, гидроксигруппу, гидроксиметил, метоксигруппу, аминогруппу и карбоксигруппу.

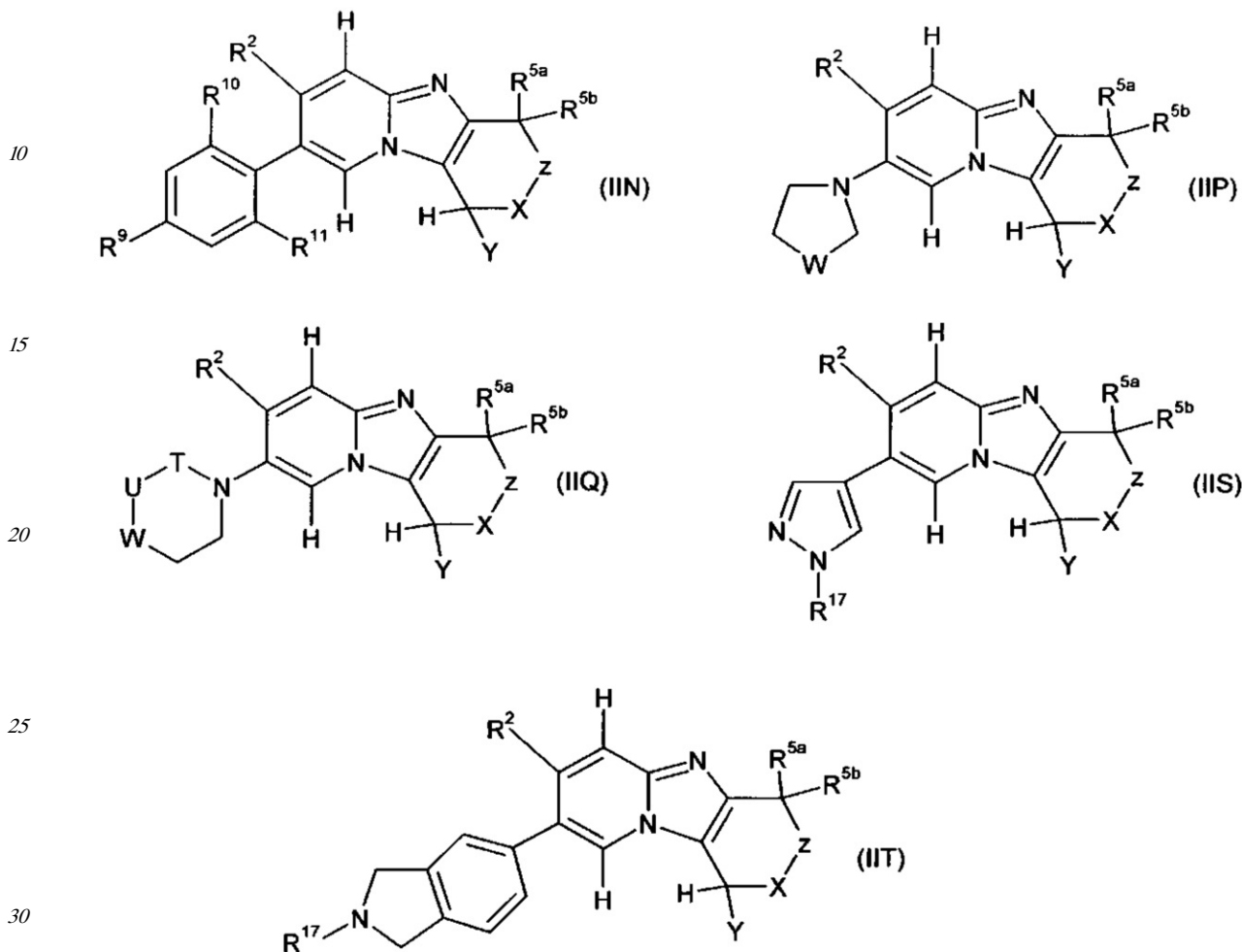
Конкретные значения R^{16} включают водород и метил.

30 В первом варианте осуществления R^{16} обозначает водород.

Во втором варианте осуществления R^{16} обозначает галоген. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает фтор. В третьем варианте осуществления R^{16} обозначает C_1-C_6 -алкил. В первом воплощении этого варианта осуществления R^{16}
35 обозначает метил. Во втором воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает этил. В третьем воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает изопропил. В четвертом варианте осуществления R^{16} обозначает трифторметил. В пятом варианте осуществления R^{16} обозначает гидроксигруппу. В шестом варианте осуществления R^{16}
40 обозначает гидроксид(C_1-C_6)алкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{16} обозначает гидроксиметил. В седьмом варианте осуществления R^{16} обозначает C_1-C_6 -алкоксигруппу. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{16}
45 обозначает метоксигруппу. В восьмом варианте осуществления R^{16} обозначает аминогруппу. В девятом варианте осуществления R^{16} обозначает карбоксигруппу. В десятом варианте осуществления R^{16} обозначает C_3-C_7 -циклоалкил. В одном воплощении

этого варианта осуществления R^{16} обозначает циклопропил.

Альтернативные подгруппы соединений формулы (IIA) представлены соединениями формулы (IIN), (IIP), (IIQ), (IIS), (IIT) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



в которой

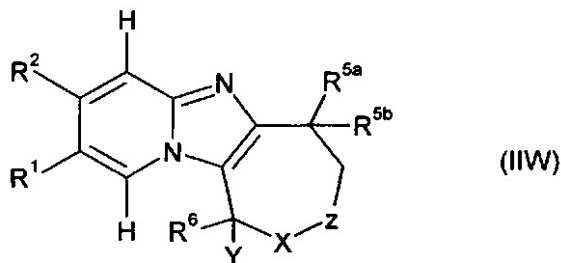
R^{17} независимо обозначает водород, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкилсульфонил, C_1 - C_6 -алкилсульфонилалкил, трифторметил или C_2 - C_6 -алкоксикарбонил; и

X, Z, U, T, W, Y, R^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^9 , R^{10} и R^{11} являются такими, как определено выше.

В одном варианте осуществления R^{17} обозначает водород. Во втором варианте осуществления R^{17} обозначает C_1 - C_6 -алкил. В предпочтительном воплощении этого варианта осуществления R^{17} обозначает метил. В третьем варианте осуществления R^{17} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{17} обозначает метилсульфонил. В четвертом варианте осуществления R^{17} обозначает C_1 - C_6 -алкилсульфонилалкил. В одном воплощении этого варианта осуществления R^{17} обозначает метилсульфонилметил. В другом воплощении этого варианта осуществления R^{17} обозначает метилсульфонилэтил. В пятом варианте осуществления R^{17} обозначает трифторметил. В шестом варианте осуществления R^{17} обозначает

C₂-C₆-алкоксикарбонил. В одном воплощении этого варианта осуществления R обозначает трет-бутоксикарбонил.

Альтернативный подкласс соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлен соединениями формулы (IIW) и их N-оксидами, и их фармацевтически приемлемыми солями и сольватами, и их глюкуронидными производными, и их совместными кристаллами:



X, Z, Y, R¹, R², R^{5a}, R^{5b} и R⁶ являются такими, как определено выше.

Предпочтительные новые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают все соединения, получение которых описано в прилагающихся примерах, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и их совместные кристаллы.

Соединения, предлагаемые настоящим изобретением, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения; неврологические и нейродегенеративные нарушения; боль и ноцицептивные нарушения; сердечнососудистые нарушения; метаболические нарушения; офтальмологические нарушения и онкологические нарушения.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (SLE), псориаз, псориазическую артропатию, васкулит, полимиозит, склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (ACD), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (AKI; включая индуцированную цисплатином AKI), диабетическую нефропатию (DN), обструктивную уропатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, опосредуемый иммунным комплексом гломерулонефрит и ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) гломерулонефрит), волчаночный нефрит (LN), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и воспаление тонкокишечного резервуара), пузырчатку, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению, самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное

заболевание легких (COPD), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна) и отторжение трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки).

5 Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, ишемию, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности) и сексуальные нарушения (включая эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию). Модуляторы функции TNF α также можно применять для лечения и/или предупреждения инфаркта миокарда (см. J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

15 Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулинозависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Офтальмологические нарушения включают ретинопатию (включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретролентальную фиброплазию), отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна (ARMD), васкуляризацию (включая васкуляризацию роговицы и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и разные типы увеита и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечноклеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелоидным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (СLЛ), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (АLЛ), острый миелогенный лейкоз (АМЛ), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый 35 мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, МАLТ1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает 40 рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц. Модуляторы функции TNF α также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest., 45 2013, 123, 2590-2603).

Настоящее изобретение также относится фармацевтической композиции, которая содержит соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, определенное выше, или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват совместно с одним или большим

количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например, в стеклянных ампулах или содержащих множество доз контейнерах, например, в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например, стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

5 В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты,
10 пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное
15 масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением pH стерильном
20 физиологическом растворе, без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например, фенилмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

25 В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому
30 плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

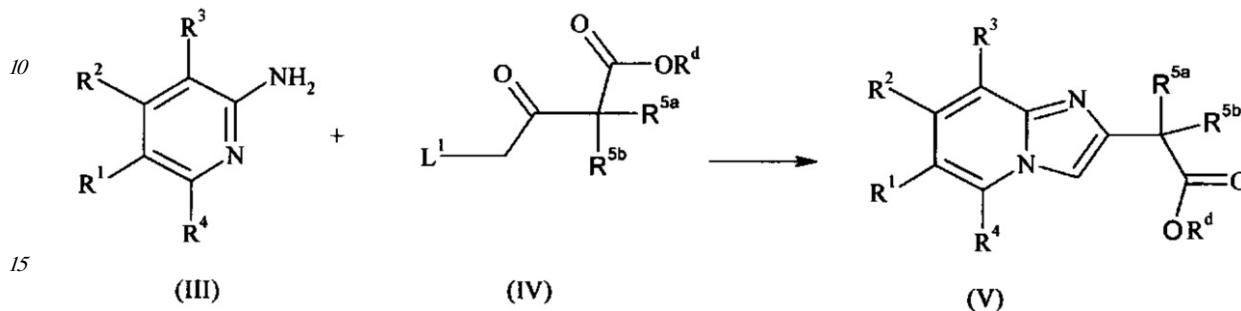
Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося
35 лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например, примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении, и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном
40 введении или введении путем ингаляции или вдувания.

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например, противовоспалительным средством, таким как метотрексат или преднизолон.

45 Специалист в данной области техники должен понимать, что существуют разные пути синтеза, которые могут привести к получению соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Приведенные ниже методики предназначены для иллюстрации некоторых из этих путей синтеза, но их никоим образом не следует рассматривать, как налагающие ограничение на то, как следует получать соединения, предлагаемые в

настоящем изобретении.

Соединения формулы (I), приведенной выше, в частности, подкласс соединений формулы (IIA), приведенной выше, в которой Z обозначает метилен, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) с получением соединения формулы (V), в которой R^d , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено выше. L^1 обозначает подходящую отщепляющуюся группу.

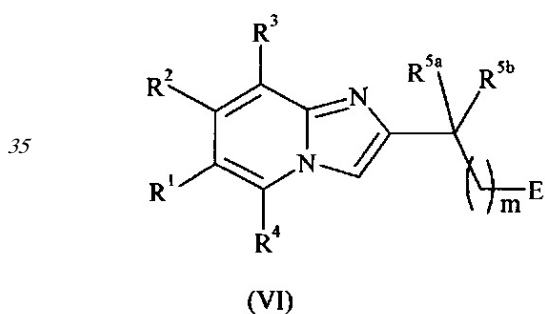


Отщепляющаяся группа L^1 обычно представляет собой атом галогена, например, брома.

20 Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол, или простом эфире, таком как 1,4-диоксан или диметоксиэтан.

Промежуточный продукт формулы (III), в которой R^1 обозначает водород, можно превратить в соответствующий промежуточный продукт, в котором R^1 обозначает бром или хлор, путем обработки N-хлор- или N-бромсукцинимидом в подходящем растворителе, например, ацетонитриле.

Соединение формулы (V) можно превратить в соединение формулы (VI), приведенной ниже, в которой E обозначает -OH или E обозначает $-NH_2$, m обозначает целое число, равное 1, и R^d , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено выше.

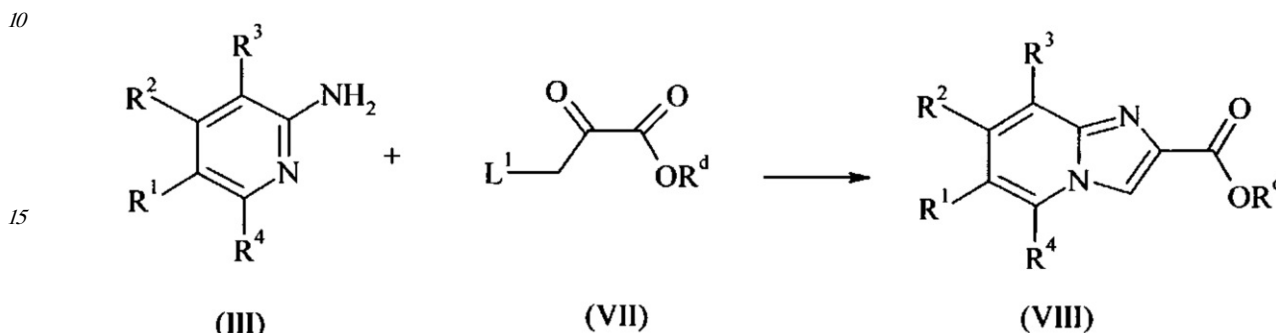


40 Если E обозначает -OH, то превращение соединения формулы (V) в соединение формулы (VI) обычно проводят путем обработки восстановительным реагентом, например, диизобутилалюминийгидридом лития, в подходящем растворителе, например, в THF.

Соединение формулы (VI), в которой E обозначает $-NH_2$, получают за две стадии из соединения формулы (VI), в которой E обозначает -OH. Первую стадию проводят путем обработки соединения формулы (VI), в которой E обозначает -OH, фталимидом, трифенилфосфином и диизопропил-диазидикарбоксилатом в подходящем растворителе, например, в THF. Полученное таким образом соединение дополнительно обрабатывают

гидразином в подходящем растворителе, например, метаноле, при повышенной температуре и получают соединение формулы (VI), в которой E обозначает $-\text{NH}_2$.

Соединения формулы (I), приведенной выше, в частности, подкласс соединений формулы (IIA), приведенной выше, в которой X обозначает метилен и R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III) с соединением формулы (VII) с получением соединения формулы (VIII) в соответствии с приведенной ниже схемой, где L^1 , R^d , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше.



20 Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например, C_1 - C_4 -алканоле, таком как этанол, или простом эфире, таком как 1,4-диоксан или диметоксиэтан.

Соединение формулы (VIII) можно превратить в соединение формулы (VI), в которой m обозначает целое число, равное 0, R^{5a} и R^{5b} обозначают водород и E обозначает $-\text{OH}$, по методике, аналогичной описанной выше в настоящем изобретении для превращения соединения формулы (V).

Соединение формулы (VI), в которой E обозначает $-\text{OH}$, можно превратить в соответствующее соединение формулы (VI), в которой E обозначает галоген, по методикам, известным специалисту в данной области техники.

30 В частности, если E обозначает хлор, то соединения формулы (VI), в которой E обозначает $-\text{OH}$, обрабатывают тионилхлоридом в подходящем растворителе, например, дихлорметане, и получают соответствующие соединения формулы (VI), в которой E обозначает хлор.

Соединение формулы (VI), в которой m обозначает целое число, равное 0, R^{5a} и R^{5b} обозначают водород и E обозначает хлор, обычно можно превратить в соединения формулы (VI), в которой E обозначает $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})-\text{Y}$, путем обработки станниленацеталем соединения $\text{Y}-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ в присутствии фторида цезия в подходящем растворителе, например, диметилформамиде.

Соединения формулы (VI), приведенной выше, обычно можно циклизовать с получением соединений формулы (I), в частности, подкласса соединений формулы (IIA), по следующим методикам:

45 (i) Если m обозначает целое число, равное 1, R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, E обозначает $-\text{NH}_2$, то превращение можно провести с использованием соединения $\text{Y}-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ или его соответствующего ацетала в присутствии соответственно кислоты, например, пара-толуолсульфоновой кислоты или в присутствии соли, например, хлорида магния, в подходящем растворителе например, толуоле или ацетонитриле, при повышенной температуре и получить соединение формулы (I), в частности, подкласс

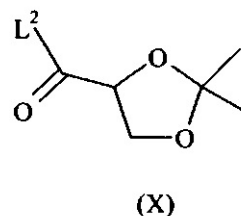
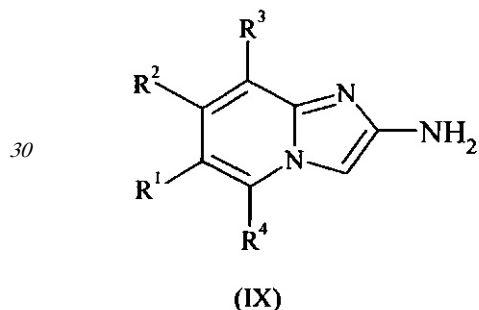
соединений формулы (IIA), в которой X обозначает -NH и Z обозначает метилен.

(ii) Аналогичное превращение можно провести, если E обозначает -OH и, таким образом, получить соединение формулы (I), в частности, подкласс соединений формулы (IIA), в которой X обозначает кислород и Z обозначает метилен.

5 (iii) В методике, альтернативной методике, указанной в параграфах (i) и (ii), приведенных выше, соединение формулы (I), в частности, подкласс соединений формулы (IIA), в которой X обозначает кислород или -NH, Z обозначает метилен и R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, можно получить по реакции ацетала соединения Y-(CO)-H с пиридиний-пара-толуолсульфонатом в подходящем растворителе, например, 10 ацетонитриле, с использованием микроволнового излучения по реакции Окса-Пиктета-Спенглера. Ацеталь соединения Y-(CO)-H обычно можно получить, например, по реакции Y-(CO)-H с триметилортоформиатом в присутствии хлорида аммония в подходящем растворителе, например, метаноле.

15 (iv) Если m обозначает целое число, равное 0, R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, E обозначает -O-CH₂-C(OH)-Y, то соединение формулы (VI) можно превратить в соединение формулы (I), в частности, подкласс соединений формулы (IIA), в которой X обозначает метилен, Z обозначает кислород, и R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, по 20 реакции с триэтиламин и ангидридом трифторметансульфоновой кислоты при низкой температуре в подходящем растворителе, например, дихлорметане.

Альтернативно, методика получения соединений формулы (I), в частности, подкласса соединений формулы (IIA), в которой X обозначает кислород, Z обозначает метилен, R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, может включать реакцию 25 промежуточного соединения формулы (IX) с промежуточным соединением формулы (X), в которой L обозначает атом галогена, например, хлора.

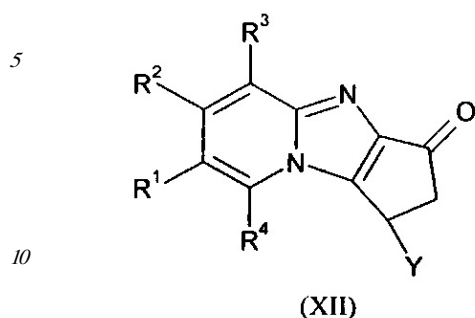


35 Реакцию обычно проводят в присутствии йодида калия в подходящем растворителе, например, метаноле, при повышенной температуре и получают соответствующее соединение формулы (VI), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу, R^{5b} обозначает водород, m обозначает целое число, равное 1, и E обозначает -OH.

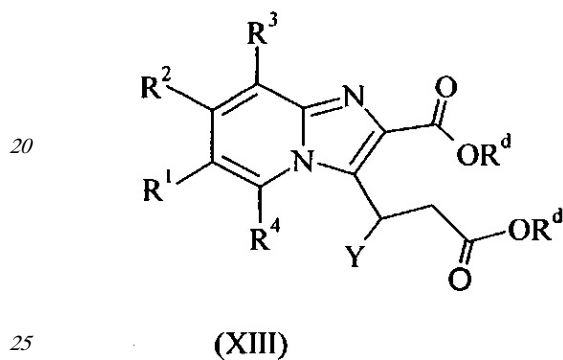
40 Указанное соединение формулы (VI) дополнительно циклизуют с получением соответствующего соединения формулы (I), в частности, подкласса соединений формулы (IIA), в которой X обозначает кислород, Z обозначает метилен, R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, путем обработки ацеталем соединения Y-(CO)-H при условиях, аналогичным описанным выше для получения других соединений формулы (VI) так, как это понятно специалисту в данной области техники.

45 Соединение формулы (I), в которой n равно 1, X обозначает метилен, Z обозначает NH, R^6 обозначает водород, и R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно получить по реакции промежуточного

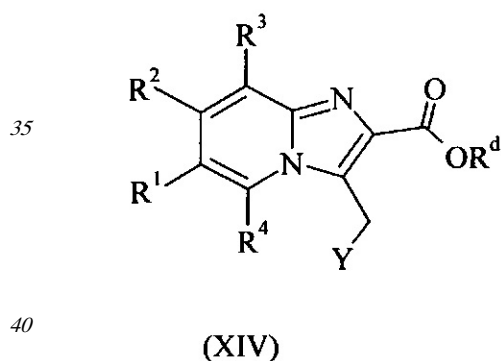
продукта формулы (XII) с азидом натрия. Реакцию обычно проводят при низкой температуре, например, при 0°C, в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране.



Промежуточный продукт формулы (XII) можно получить путем внутримолекулярной циклизации промежуточного продукта формулы (XIII) в присутствии подходящего основания, например, трет-буанолята калия, в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране.

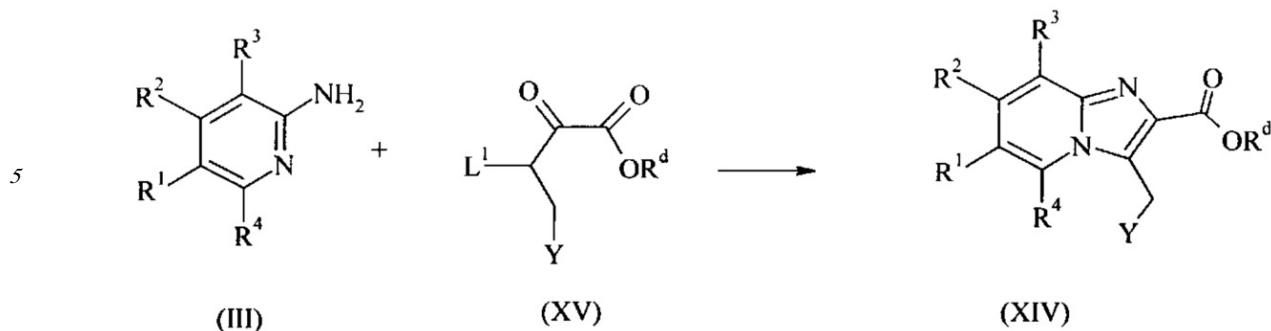


Промежуточный продукт формулы (XIII) можно получить по реакции промежуточного продукта формулы (XIV) с гексаметилдисилазаном калия (KHMDS) в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране, при низкой температуре в присутствии $L^1-CH_2-COOR^d$, где L^1 и R^d являются такими, как определено в настоящем изобретении.

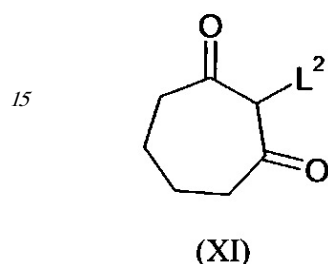


Промежуточный продукт формулы (XIV) можно получить по реакции промежуточного продукта (III), определенного в настоящем изобретении, с соответствующим промежуточным продуктом (XV) при условиях, аналогичных описанным для получения промежуточного продукта формулы (VIII).

45



10 Соединение формулы (I), в частности, подкласс соединений формулы (IIW) можно получить в соответствии с методикой, которая включает реакцию соединения формулы (IX) с соединением формулы (XI):



20 Следует понимать, что любое соединение формулы (I), вначале полученное по любой из приведенных выше методик, если это целесообразно, затем можно превратить в другое соединение формулы (I) по методикам, известным в данной области техники.

25 Указание на соединение формулы (I), приведенное ниже в настоящем изобретении, следует понимать, как включающее указание на все возможные подклассы и подгруппы, описанные выше в настоящем изобретении.

30 Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, с использованием, например, три-втор-бутил-борогидрида лития или борогидрида натрия, в подходящем растворителе, например, в THF.

35 Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает трифторметил и R^{5b} обозначает гидроксигруппу, путем обработки трифторметилсиланом при комнатной температуре в подходящем растворителе, например, диметоксиэтано.

40 Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает (C_1-C_6) -алкилсульфонилариллоксигруппу и R^{5b} обозначает водород, путем обработки (C_1-C_6) -алкилсульфонилфенолом в присутствии диизопропил-(E)-1,2-диазенидикарбоксилата в подходящем растворителе, например, в THF.

45 Соединение формулы (I), которое содержит карбонильную группу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют карбонил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $-C=N-OH$, путем обработки, например, гидроксиламинхлоридом в присутствии пиридина и в присутствии подходящего растворителя, такого как этанол.

5 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} и R^{5b} обозначают водород, например, путем обработки йодтриметилсиланом в подходящем растворителе, например, ацетонитриле.

10 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает $-NH_2$ и R^{5b} обозначает водород, по двухстадийной методике, например, путем (i) обработки дифенилфосфорилазидом и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном. Эту реакцию обычно проводят при $0^\circ C$ в THF; (ii) последующей аза-реакции Виттига с использованием PPh_3 в подходящем растворителе, например, в смеси воды и толуола.

20 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает $-F$ и R^{5b} обозначает водород, путем обработки диэтиламинотрифторидом серы в подходящем растворителе, например, в THF.

25 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает C_1-C_4 -алкил, например, метил, и R^{5b} обозначает водород, путем обработки, например, алкилмагнибромидом в подходящем растворителе, например, диэтиловом эфире.

30 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, в частности, соединение формулы (I), в которой R^{5a} обозначает гидроксигруппу и R^{5b} обозначает водород, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R^{5a} обозначает C_1-C_4 -алкоксигруппу, например, метоксигруппу, и R^{5b} обозначает водород, путем обработки основанием, например, гидридом натрия, в подходящем растворителе, например, в THF, в присутствии подходящего алкилирующего реагента, такого как алкилгалогенид, например, метилйодид.

40 Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом в присутствии основания, например, гидрида натрия или оксида серебра. Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее фторзамещенное соединение путем обработки диэтиламинотрифторидом серы (DAST) или бис(2-метоксиэтил)аминотрифторидом серы (BAST). Соединение формулы (I), которое содержит гидроксигруппу, можно превратить в соответствующее дифторзамещенное соединение по двухстадийной методике, которая включает: (i) обработку окислительным реагентом, например, диоксидом марганца; и (ii) обработку полученного таким образом карбонилсодержащего соединения с помощью DAST.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилгалогенидом, обычно при повышенной температуре в органическом растворителе, таком как ацетонитрил; или при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, карбоната щелочного металла, такого как карбонат калия или карбонат цезия, в подходящем растворителе, например, дипольном аprotонном растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Альтернативно, соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно алкилировать путем обработки подходящим алкилтозилатом в присутствии основания, например, неорганического основания, такого как гидрид натрия, или органического основания, такого как 1,8-диазабихло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно метилировать путем обработки формальдегидом в присутствии восстановительного реагента, например, триацетоксиборогидрида натрия.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно ацилировать путем обработки подходящим хлорангидридом кислоты, например, ацетилхлоридом, или подходящим ангидридом карбоновой кислоты, например, уксусным ангидридом, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

Соединение формулы (I), которое содержит фрагмент N-H, можно превратить в соответствующее соединение, в котором атом азота замещен C₁-C₆-алкилсульфонильной группой, например, метилсульфонильной группой, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, например, метансульфонилхлоридом, или подходящим ангидридом C₁-C₆-алкилсульфоновой кислоты, например, ангидридом метансульфоновой кислоты, обычно при температуре окружающей среды в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин.

Соединение формулы (I), замещенное аминогруппой (-NH₂), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C₁-C₆-алкилсульфонил-аминогруппой, например, метилсульфониламиногруппой или бис[(C₁-C₆)алкилсульфонил]аминогруппой, например, бис(метилсульфонил)-аминогруппой, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонил-галогенидом, например, C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид. Аналогичным образом, соединение формулы (I), замещенное гидроксигруппой (-OH), можно превратить в соответствующее соединение, замещенное C₁-C₆-алкилсульфонилоксигруппой, например, метилсульфонилоксигруппой, путем обработки подходящим C₁-C₆-алкилсульфонилгалогенидом, например, C₁-C₆-алкилсульфонилхлоридом, таким как метансульфонилхлорид.

Соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S(O)-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂-, путем обработки 3-хлорпероксибензойной кислотой. Альтернативно, соединение формулы (I), содержащее фрагмент -S-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -S(O)₂-, путем обработки оксоном® (пероксимоносульфат калия).

Соединение формулы (I), содержащее ароматический атом азота, можно превратить в соответствующее N-оксидное производное путем обработки 3-хлорпероксибензойной

кислотой.

Соединение формулы (I), которое содержит карбонил, можно превратить в соответствующий спирт путем обработки подходящим борогидридом, например, тривтор-бутил-борогидридом лития или борогидридом натрия, в подходящем растворителе, например, в THF.

Бромфенильное производное формулы (I) можно превратить в соответствующее необязательно замещенное 2-оксопирролидин-1-илфенильное или 2-оксооксазилидин-3-илфенильное производное путем обработки пирролидин-2-оном или оксазолидин-2-оном, или его надлежащим образом замещенным аналогом. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в присутствии йодида меди(1), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина и неорганического основания, такого как карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает необязательно замещенный арильный или гетероарильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, полученным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)-циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия, или фосфат калия. Эту реакцию обычно можно провести в 1,4-диоксане с использованием или без использования микроволнового излучения. Альтернативно, указанную выше реакцию можно провести в присутствии комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана в полярном растворителе, например, н-бутаноле, при высокой температуре.

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает необязательно замещенный арильный, гетероарильный или гетероциклоалкенильный фрагмент, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с бис(пинаколято)дибором или бис(неопентилгликолято)дибором; и (ii) реакцию полученного таким образом соединения с соответствующим образом функционализированным галоген- или тозилоксизамещенным арильным, гетероарильным или гетероциклоалкенильным производным. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан. Стадию (ii) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0) или комплекс бис[3-(дифенилфосфанил)-циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия.

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает необязательно замещенный C₂-C₆-алкинильный фрагмент, путем обработки соответствующим образом

замещенным алкиновым производным, например, 2-гидроксипропан-3-ином. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), обычно в присутствии йодида меди (I) и основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

5 Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает необязательно замещенный имидазол-1-ильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенным производным имидазола, обычно в присутствии ацетата меди(II) и
10 органического основания, такого как N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (TMEDA).

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает 2-(метоксикарбонил)этил, по двустадийной методике, которая включает: (i) реакцию с
15 метилакрилатом; и (ii) каталитическое гидрирование полученного таким образом алкенильного производного, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода. Стадию (i) обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, ацетата палладия(II) или бис(добензилиденацетон)палладия(0), и реагента, такого как три(орто-толил)фосфин.

20 Обычно соединение формулы (I), содержащее группу -C=C-, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее группу -CH-CH-, с помощью каталитического гидрирования, обычно путем обработки катализатором гидрирования, например, палладием на древесном угле, в атмосфере водорода, необязательно в присутствии основания, например, гидроксида щелочного металла, такого как гидроксид натрия.

25 Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает 6-метоксипиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает 2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил, путем обработки пиридингидрохлоридом; или путем нагревания с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота. Путем
30 использования аналогичной методики соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает 6-метокси-4-метилпиридин-3-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает 4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил; и соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает 6-метокси-5-метилпиридин-3-ил, можно превратить в
35 соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает 3-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил.

Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает 2-оксо-1,2-дигидропиридин-5-ил, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R¹ обозначает 2-
40 оксопиридин-5-ил, путем каталитического гидрирования, обычно путем обработки водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как оксид платины(IV).

Соединение формулы (I), содержащее сложноэфирный фрагмент, например, C₂-C₆-алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонил или этоксикарбонил, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу (-CO₂H),
45 путем обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота.

Соединение формулы (I), содержащее N-(трет-бутоксикарбонильный) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент N-H, путем

обработки кислотой, например, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

5 Соединение формулы (I), содержащее сложноэфирный фрагмент, например, C₂-C₆-алкоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонил или этоксикарбонил, альтернативно можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу (-CO₂H), путем обработки основанием, например, гидроксидом щелочного металла, выбранным из группы, включающей гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия; или органическим основанием, таким как метоксид натрия или этоксид натрия.

10 Соединение формулы (I), содержащее карбоксигруппу (-CO₂H), можно превратить в соответствующее соединение, содержащее амидный фрагмент, путем обработки подходящим амином в присутствии конденсирующего реагента, такого как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид.

15 Соединение формулы (I), содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CH₃)(OH)-, путем обработки метилмагнийбромидом. Аналогичным образом, соединение формулы (I), содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CF₃)(OH)-, путем обработки (трифторметил)триметилсиланом и фторидом цезия. Соединение формулы (I), содержащее карбонильный (C=O) фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент -C(CH₂NO₂)(OH)-, путем обработки нитрометаном.

25 Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее формильный (-CHO) фрагмент, путем обработки окислительным реагентом, таким как перйодинан Десса-Мартина. Соединение формулы (I), содержащее гидроксиметильный фрагмент, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее карбоксигруппу, путем обработки окислительным реагентом, таким как тетрапропиламмонийперрутат.

30 Соединение формулы (I), в которой R¹ обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, такой что заместитель связан с остальной частью молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (I), в которой R¹ обозначает галоген, например, бром, с соответствующим соединением формулы R¹-H [например, 1-(пиридин-3-ил)пиперазином или морфолином]. Реакцию обычно проводят с использованием катализатора на основе переходного металла, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0), в присутствии лиганда для аминирования, такого как 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) или 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP), или Xantphos, и основания, например, неорганического основания, такого как трет-бутоксид натрия или фторид цезия. Альтернативно, реакцию можно провести с использованием диацетата палладия, в присутствии реагента, такого как [2',6'-бис(пропан-2-илокси)бифенил-2-ил] (дициклогексил)-фосфан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат цезия.

45 Соединение формулы (I), содержащее оксогруппу, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее этоксикарбонилметиленовый фрагмент, путем обработки триэтилфосфоацетатом в присутствии основания, такого как гидрид натрия.

Соединение формулы (I), содержащее фрагмент С-ОН, можно превратить в соответствующее соединение, содержащее фрагмент С-Н, путем обработки дифтор (морфолино)сульфонийтетрафторборатом, в подходящем растворителе, например, дихлорметане, при низкой температуре.

5 Соединение формулы (IIВ) или (IIN), в которой R⁹ обозначает этенил, можно получить по реакции соединения формулы (IIВ) или (IIN), в которой R⁹ обозначает галоген, например, хлор, с винилтрифторборатом калия. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II), и основания, например, органического основания, такого как триэтиламин.

10 Соединение формулы (IIВ) или (IIN), в которой R⁹ обозначает галоген, например, хлор, можно превратить в соответствующее соединение, в котором R⁹ обозначает необязательно замещенный С₄-С₇-циклоалкенильный фрагмент, путем обработки подходящим образом замещенной циклоалкенилбороновой кислотой или ее циклическим эфиром, образованным с органическим диолом, например, пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем. Реакцию обычно проводят в присутствии катализатора на основе переходного металла, например, комплекса бис[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан, и основания, например, неорганического основания, такого как карбонат калия.

20 Соединение формулы (IIВ) или (IIN), в которой R⁹ обозначает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота, где этот заместитель присоединен к остальной части молекулы через атом азота, можно получить по реакции соединения формулы (IIВ) или (IIN), в которой R⁹ обозначает галоген, например, хлор, с соответствующим соединением формулы R⁹-Н [например, 2-метоксиэтиламин, N-метил-L-аланином, 2-аминоциклопентанкарбоновой кислотой, 3-аминоциклопентанкарбоновой кислотой, 1-(аминометил)-циклопропанкарбоновой кислотой, метилазетидин-3-карбоксилатом, пирролидин-3-олом, пирролидин-3-карбоновой кислотой, пиперидин-2-карбоновой кислотой, пиперидин-3-карбоновой кислотой, 4-(1H-тетразол-5-ил)пиперидином, пиперазином, 1-(метилсульфонил)пиперазином, пиперазин-2-оном, 2-(пиперазин-1-ил)пропановой кислотой, морфолином, морфолин-2-карбоновой кислотой, тиоморфолином, тиоморфолин-1,1-диоксидом, 1,4-диазепан-5-оном, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном или соответствующим образом замещенным азаспироалканом], необязательно в присутствии основания, например, органического основания, такого как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, и/или 1-метил-2-пирролидинон, или пиридин, или неорганического основания, такого как карбонат калия.

40 Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продукт можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

45 Если при использовании описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь стереоизомеров, то эти изомеры можно разделить по обычным методикам. В частности, когда необходимо получить конкретный энантиомер соединения формулы (I), то его можно получить из

соответствующей смеси энантиомеров по любой обычной методике разделения энантиомеров. Так, например, диастереоизомерные производные, например, соли можно получить по реакции смеси энантиомеров формулы (I), например, рацемата с соответствующим хиральным соединением, например, хиральным основанием. Затем диастереоизомеры можно разделить по любым обычным методикам, например, путем кристаллизации и выделить необходимый энантиомер, например, путем обработки кислотой, если диастереоизомер является солью. В другой методике разделения рацемат формулы (I) можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ. Кроме того, при необходимости конкретный энантиомер можно получить путем использования подходящего хирального промежуточного продукта в одной из методик, описанных выше. Альтернативно, конкретный энантиомер можно получить путем проведения энантиомерно специфического биологического превращения, например, гидролиза сложного эфира с использованием эстеразы с последующей очисткой только энантиомерно чистой образовавшейся вследствие гидролиза кислоты от непрореагировавшего антипода - сложного эфира. Если необходимо получить конкретный геометрический изомер, предлагаемый в настоящем изобретении, то для промежуточных продуктов или конечных продуктов можно использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие обычные методики разделения.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; и T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

По данным описанного ниже исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного ниже, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активно ингибируют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF α . Кроме того, некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, активно ингибируют индуцированную с помощью TNF α активацию NF- κ B при исследовании репортерного гена, описанном ниже.

Анализ поляризации флуоресценции

Получение соединения (A)

1-(2,5-Диметилбензил)-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-2-(пиридин-4-илметил)-1H-бензимидазол - ниже в настоящем изобретении называющееся "соединением (A)" - можно получить по методике, описанной в примере 499 в WO 2013/186229 (опубликована 19 декабря 2013 г.); или по аналогичной методике.

Получение флуоресцирующего конъюгата

Соединение (A) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) растворяли в DMSO (2 мл). 5-(-6)-Карбоксифлуоресцеинсукциниловый эфир (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (Invitrogen catalogue number: C1311) растворяли в DMSO (1 мл) и получали ярко-желтый раствор. Эти два раствора смешивали при комнатной температуре, смесь приобретала красный цвет. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Вскоре после смешивания отбирали аликвоту объемом 20 мкл и разбавляли в 80:20 смеси AcHO:H₂O для анализа с помощью ЖХ-МС с использованием системы 1200RR-6140 LC-MS. На хроматограмме обнаружены

2 близких по времени элюирования пика при временах удерживания, равных 1,42 и 1,50 мин, оба отвечающих массе $(M+N)^+ = 860,8$ ат.ед. массы, соответствующие двум продуктам, образовавшимся с 5- и 6-замещенными карбоксифлуоресцеиновой группой. Другой пик при времени удерживания, равном 2,21 мин, соответствовал массе $(M+N)^+ = 502,8$ ат.ед. массы, соответствующему соединению (A). Не обнаружены пики непрореагировавшего 5(-6)карбоксифлуоресцеинсукцинилового эфира. Площади пиков составляли 22,0%, 39,6% и 31,4% для трех сигналов, что указывало на равную 61,6% степень превращения этих двух изомеров искомого флуоресцирующего конъюгата в этот момент времени. Дополнительные аликвоты объемом 20 мкл отбирали через несколько часов и затем после перемешивания в течение ночи, разбавляли, как и выше, и анализировали с помощью ЖХ-МС. В эти моменты времени степень превращения была найдена равной 79,8% и 88,6% соответственно. Смесь очищали с помощью препаративной системы ВЭЖХ с УФ-детектированием. Объединенные очищенные фракции сушили вымораживанием для удаления избытка растворителя. После сушки вымораживанием выделяли оранжевое твердое вещество (23,3 мг), эквивалентное 0,027 ммоль флуоресцирующего конъюгата, что соответствовало полному выходу реакции и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ, равному 53%.

Ингибирование связывания флуоресцирующего конъюгата с TNF α

Соединения исследовали при 10 концентрациях, начиная с 25 мкМ, при конечной концентрации DMSO при анализе, равной 5%, путем предварительного инкубирования с TNF α в течение 60 мин при температуре окружающей среды в 20 мМ Tris (Tris - трис (гидроксиметиламинометан)), 150 мМ NaCl, 0,05% Tween 20, затем добавляли флуоресцирующий конъюгат и дополнительно инкубировали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Конечные концентрации TNF α и флуоресцирующего конъюгата равнялись 10 нМ и 10 нМ соответственно при полном объеме исследуемого раствора, равном 25 мкл. Планшеты считывали в считывающем устройстве для планшетов, способном регистрировать поляризацию флуоресценции (например, в считывающем устройстве Analyst HT; или в считывающем устройстве Envision). Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

По данным исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции все соединения прилагаемых примеров обладали значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или менее.

Исследование репортерного гена

Ингибирование индуцированной с помощью TNF α активации NF- κ B

Стимулирование клеток HEK-293 с помощью TNF α приводит к активации пути NF- κ B. Линию репортерных клеток, использующуюся для определения активности TNF α , приобретали у фирмы InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L является линией стабильных трансфицированных клеток HEK-293, экспрессирующих SEAP (секретированная эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем IFN β минимального промотора, слитого с пятью связывающими центрами NF- κ B. Секретирование SEAP этими клетками стимулируется зависимым от концентрации образом с помощью TNF α при EC₅₀, равной 0,5 нг/мл для TNF α человека. Разведения соединений готовили из 10 мМ исходных растворов в DMSO (конечная концентрация DMSO при анализе равна 0,3%) с и получали построенную по 10 точкам зависимость для 3-кратных серийных разведений (например, конечные концентрации, равные от 30000 нМ до 2 нМ). Разведенное соединение предварительно инкубировали с TNF α в течение 60 мин и затем помещали в 384-

луночный планшет для микротитрования и инкубировали в течение 18 ч. Конечная концентрация TNF α в планшете для анализа равнялась 0,5 нг/мл. Активность SEAP определяли в надосадочной жидкости с использованием субстрата для колориметрического исследования, например, QUANTI-Blue™ или HEK-Blue™ Detection media (InvivoGen). Ингибирование в процентах для разведений соединения рассчитывали в диапазоне от контрольного DMSO и максимального ингибирования (при избытке контрольного соединения) и значения IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

При исследовании по методике анализа репортерного гена установлено, что некоторые соединения, приведенные в прилагающихся примерах, обладают значениями IC₅₀, равными 50 мкМ или менее.

ПРИМЕРЫ

Номенклатура

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) ver. 12.0, или Accelrys Draw 4.0.

Аббревиатуры

DCM:	дихлорметан
EtOAc:	этилацетат
DMF:	N,N-диметилформамид
MeOH:	метанол
DMSO:	диметилсульфоксид
SiO ₂ :	диоксид кремния
Et ₂ O:	диэтиловый эфир
ч:	час(ы)
THF:	тетрагидрофуран
AcOH:	уксусная кислота
КТ:	комнатная температура
br.:	широкий
М:	масса
Рассол:	насыщенный водный раствор хлорида натрия
ВЭЖХ:	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС:	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
ЭР+:	ионизация электрораспылением в режиме положительных ионов
TEA:	триэтиламин
DIPEA:	N,N-диизопропилэтиламин
DIAD:	диизопропил-(Е)-1,2-диазенидикарбоксилат
ВУ:	время удерживания
TBAF:	тетра-н-бутиламмонийфторид
КНМДС:	гексаметилдисилазан калия

Pd₂dba₃: трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

Метанольный раствор аммиака получали путем смешивания 100 мл водного раствора NH₄OH (37% мас./мас.) и 900 мл MeOH.

Условия проведения анализа

Все спектры ЯМР (ядерный магнитный резонанс) снимали при 300 МГц или при 400 МГц.

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) ver. 12.0, или Accelrys Draw 4.0.

Все реакции, в которых использовали реагенты, чувствительные к воздействию

воздуха или влаги, проводили в атмосфере азота с использованием высушенных растворителей и стеклянной посуды.

Данные ГХМС (газовая хроматография - масс-спектрометрия) для всех соединений получали с использованием приведенной ниже методики:

5 Для анализа с помощью ГХ-МС использовали масс-спектрометр ITQ 900 Ion Trap Finnigan. Спектрометр был снабжен газовым хроматографом, модель Trace GC Ultra (Finnigan), с инжектором с делением/без деления пробы. Разделение проводили с использованием колонки из плавленого кварца FactorFOUR (VF-5MS 15 м×0,25 мм ВД (внутренний диаметр), 1 мкм), выпускающей фирмой Varian. В качестве газа-носителя 10 использовали гелий (чистота 99,999%). Образец (1 мкл) инжестировали в режиме без деления пробы и температуру печи программировали следующим образом: 50°C в течение 5 мин, повышение до 280°C (23°C/мин) и выдерживание в течение 10 мин. Спектрометр ITQ 900 работал в режиме электронного удара (ЭУ) или химической ионизации (ХИ-СН₄). Температуру источника устанавливали равной 150°C.

15 Данные ЖХМС для всех соединений получали с использованием приведенной ниже методики:

Колонка: Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония + 0,1% аммиака

Подвижная фаза В: 95% MeCN + 5% H₂O + 0,1% аммиака

20 Программа градиентного режима (скорость потока: 1,0 мл/мин, температура колонки: 40°C):

	Время	А%	В%
	0,00	95	5
25	0,50	95	5
	1,75	5	95
	2,00	5	95
30	2,25	95	5

Специалист в данной области техники должен понимать, что при использовании разных условий анализа с помощью ГХМС и ЖХМС можно получить разные значения времен удерживания (ВУ).

Методика 2:

35 Препаративную ВЭЖХ всех соединений, для которых это было необходимо, проводили при значении рН, равном 2,5, с использованием колонки Luna C18, 21,2 мм, 5 мм.

Подвижная фаза А: 99,92% воды и 0,08% муравьиной кислоты.

Подвижная фаза В: 99,92% MeCN и 0,08% муравьиной кислоты.

40 Программа градиентного режима (скорость потока: 25 мл/мин, температура колонки: температура окружающей среды): переменный градиентный режим.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 1

Этил-2-(6-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетат

45 К раствору 2-амино-5-хлорпиридина (10,00 г, 77,79 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли этил-4-хлор-3-оксобутаноат (10,58 мл, 77,79 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли воду (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM (2×200 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме и получали

искомое соединение в виде желтого твердого вещества (5,38 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 (d, J 0,8 Гц, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,52 (d, J 9,5 Гц, 1 H), 7,14 (dd, J 9,6, 1,5 Гц, 1 H), 4,24 (q, J 7,1 Гц, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 1,32 (t, J 7,1 Гц, 3 H). ЖХМС (ЭР+) 197,0/199,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 2

2-(6-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этанол

К раствору промежуточного продукта 1 (2,87 г, 12,02 ммоль) в THF (60 мл) при -20°C по каплям добавляли ДИБАЛ-Н (диизобутилалюминийгидрид) (30,04 мл, 30,04 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали избытком $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ и разбавляли с помощью DCM. Твердое вещество

отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое

соединение в виде оранжевого твердого вещества (1,99 г, 84%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1 H), 7,40 (d, J 9,7 Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 3,93 (m, 2 H), 2,93

(t, J 5,4 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) 239,0/241,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 3 (МЕТОДИКА А)

1-(Дифторметокси)-2-(диметоксиметил)бензол

К раствору 2-(дифторметокси)бензальдегида (5,51 г, 29,05 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли триметилортоформиат (4,13 мл, 37,76 ммоль) и LiBF_4 (0,08 г, 0,87 ммоль).

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме и получали искомое

соединение в виде желтого масла (6,30 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (dd, J 7,6, 1,5 Гц, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,08 (d, J 8,1 Гц, 1 H), 6,40 (t, J 74,6 Гц, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 3,32 (s, 6 H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 5

2-[2-(6-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этил]изоиндолин-1,3-дион

К раствору промежуточного продукта 2 (0,5 г, 2,54 ммоль) в THF (12 мл) добавляли фталимид (0,29 г, 1,96 ммоль) и PPh_3 (1,18 г, 4,50 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DIAD (0,51 г, 2,54 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с

помощью DCM (10 мл), органические вещества промывали водой (10 мл) и сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (SiO_2 , от 100% DCM до смеси 90% DCM/10% метанольного раствора аммиака) и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (0,60 г,

72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (d, J 1,0 Гц, 1 H), 7,85 (dd, J 5,4, 3,1 Гц, 2 H), 7,73 (dd, J 5,4, 3,0 Гц, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,11 (dd, J 9,6, 1,9 Гц, 1 H), 4,13 (t, J 7,2 Гц, 2 H), 3,23

(t, J 7,3 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) 326,0/328,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 6

2-(6-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этанамин

К раствору промежуточного продукта 5 (0,60 г, 1,38 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли гидразин (0,51 мл, 35% раствор в H_2O , 5,53 ммоль) и смесь кипятили с обратным

холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь 3 раза разбавляли с помощью EtOH (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с DCM и получали искомое

соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,16 г, 44%). ЖХМС (ЭР+) 196,0/198,0 (М+Н)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 7 (МЕТОДИКА С)

2-[2-[6-(6-Метокси-3-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]этил]изоиндолин-1,3-дион и 2-[2-[6-(6-метокси-3-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]этилкарбамоил]бензойная кислота

К раствору промежуточного продукта 5 (0,85 г, 2,61 ммоль) в н-бутаноле (8,5 мл) добавляли 6-метоксипиридин-3-илбороновую кислоту (0,60 г, 3,91 ммоль), трис (дибензилиденацетон)палладий(0)-хлороформ (0,024 г, 0,026 ммоль), K₃PO₄ (1,11 г, 5,22 ммоль) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (0,05 г, 0,10 ммоль), реакционную смесь 3 раза дегазировали и помещали в атмосферу аргона. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (10 мл), органические вещества промывали рассолом (10 мл) и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомые соединения (количественный выход). ЖХМС (ЭР+) 399,0, 417,0 (М+Н)⁺ соответственно.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 8

2-[6-(6-Метокси-3-пиридил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]этанамин

К раствору промежуточного продукта 8 (1,50 г, 3,77 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли гидразин (1,04 мл, 35% раствор в H₂O, 11,3 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь 3 раза разбавляли с помощью EtOH (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с DCM и получали искомое соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,40 г, 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (d, J 2,0 Гц, 1 H), 8,20 (d, J 0,7 Гц, 1 H), 7,76 (dd, J 8,6, 2,5 Гц, 1 H), 7,63 (d, J 9,4 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,33 (dd, J 9,3, 1,7 Гц, 1 H), 6,87 (d, J 8,6 Гц, 1 H), 4,01 (m, 3 H), 3,17 (t, J 6,6 Гц, 2 H), 2,97 (t, J 6,5 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) 269,0 (М+Н)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 9

Этил-2-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)ацетат

К раствору 2-амино-5-бромпиридина (25,65 г, 147,41 ммоль) в EtOH (400 мл) добавляли этил-4-хлор-3-оксобутаноат (22,06 мл, 162,16 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с диизопропиловым эфиром и твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (42,0 г, количественный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,90 (d, J 9,4 Гц, 1 H), 4,16 (m, 4 H), 1,24 (t, J 6,8 Гц, 3 H). ЖХМС (ЭР+) 283,0/285,0 (М+Н)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 10

2-(6-Бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этанол

К раствору промежуточного продукта 10 (10,0 г, 35,32 ммоль) в THF (500 мл) при -70°C по каплям добавляли триэтилборогидрид лития (105,96 ммоль, 63,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 0°C и обрабатывали насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) и с помощью EtOH (100 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 100% DCM до 97% DCM/3% метанольного раствора аммиака) и получали искомое соединение (1,30 г, 15%).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,12 (dd, J 9,5, 1,5 Гц, 1 H), 5,27

5 (s, 1 H), 3,96 (t, J 6,0 Гц, 2 H), 2,96 (t, J 6,0 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) 241,0/243,0 (M+H)⁺.
ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 11

2-[2-(6-Бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этил]изоиндол-1,3-дион

В высушенную трехгорлую круглодонную колбу помещали промежуточный продукт 10 (3,5 г, 14,5 ммоль, 1,05 экв.), фталимид (2,014 г, 13,69 ммоль, 1,0 экв.) и PPh₃ (8,26 г, 10 31,49 ммоль, 2,3 экв.) в безводном THF (85 мл). Смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли диизопропилазидкарбоксилат (3,6 г, 17,8 ммоль, 1,3 экв.). Смеси в течение 2 ч давали нагреваться и затем ее переносили в DCM, промывали водой и сушили над сульфатом магния. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 15 99% DCM/1% метанольного раствора аммиака) и получали искомый продукт в виде желтого твердого вещества (6,87 г, 100%).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (m, 2 H), 7,59 (d, J 1,0 Гц, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 7,20 (dd, J 9,5 Гц, J 1,7 Гц, 1 H), 4,13 (t, J 7,2 Гц, 2 H), 3,23 (t, J 7,2 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) 370,0/372,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 12

20 2-(6-Бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этиламин

К раствору промежуточного продукта 11 (6,87 г, 18,56 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли гидразин (5,1 мл 35% раствора в H₂O, 55,7 ммоль, 3,0 экв.) и смесь 25 кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь переносили в EtOH (3×) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение (900 мг, 20%).
 ЖХМС (ЭР+) 240,2/242,2 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 13

2-Амино-4-фтор-5-бромпиридин

30 К раствору 2-амино-4-фторпиридина (75,0 г, 0,67 моля) в сухом ацетонитриле (700 мл) при перемешивании и при охлаждении в бане из воды со льдом порциями добавляли N-бромсукцинимид (122,8 г, 0,69 моля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После выпаривания при пониженном давлении остаток тщательно промывали водой (3×300 мл), переносили в ацетонитрил и выпаривали в вакууме и 35 получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества (124 г, 97%).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 14

Этиловый эфир (6-бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)уксусной кислоты

К раствору промежуточного продукта 13 (2,014 г, 10,54 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (25 мл) при нагревании при 80°C по каплям добавляли этиловый эфир 4-хлор-3- 40 оксомаляной кислоты (1,91 г, 11,6 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали в течение 14 ч, затем концентрировали досуха и получали бежевое твердое вещество, его переносили в 2×20 мл EtOAc и отфильтровывали. Твердое вещество повторно переносили в 50 мл EtOAc, промывали с помощью 50 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали с помощью 3×50 мл EtOAc. Органическую фазу промывали 45 рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали и получали искомое соединение в виде черного твердого вещества (2,65 г, 83%).
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (d, J 6,4 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 1,28 (m, 3 H). ЖХМС (ЭР+)

ВУ 4,3 мин, 301,0/303,0 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 15

2-(6-Бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этанол

К раствору промежуточного продукта 14 (2,5 г, 8,30 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) при 2°C порциями добавляли NaBH₄ (0,345 г, 9,1 ммоль, 1,1 экв.). Затем реакционную смесь нагревали при 35°C в течение 2 ч, затем при 2°C реакцию останавливали 2 н. водным раствором HCl (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,7 г), которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,87 мин, 259,1/261,1 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 16

Этил-6-бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилат

К раствору промежуточного продукта 13 (87,6 г, 0,459 моль) в ДМЭ (диметоксиэтан) (750 мл) при перемешивании добавляли этилбромпируват (116,3 г, 0,596 моль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Полученный белый осадок отфильтровывали, промывали с помощью ДМЭ (150 мл), Et₂O (150 мл) и сушили на воздухе при КТ. Суспензию полученного белого твердого вещества в i-PrOH (1000 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток перемешивали с раствором KHCO₃ (75,0 г, 0,75 моль) в воде (500 мл) при КТ в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×500 мл), выпаривали с MeCN и сушили в вакууме и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества (108 г, 82%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,32 (t, J 7,1 Гц, 3 H), 4,31 (q, J 7,1 Гц, 2 H), 7,75 (d, J 9,8 Гц, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,08 (d, J 7,1 Гц, 1 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,44 мин, 287,0/289,0 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 17

6-Бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метанол

При -65°C в атмосфере Ar диизобутилалюминийгидрид (74 мл, 1,5 М раствор в толуоле, 110 ммоль, 2,5 экв.) при перемешивании по каплям добавляли к суспензии промежуточного продукта 16 (12,65 г, 44,1 ммоль, 1 экв.) в толуоле (220 мл). Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч и при КТ в течение 1,5 ч, затем при 0°C добавляли воду (10 мл). Смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), фильтровали через целит, промывали рассолом (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме и получали искомое соединение (8,44 г, 78%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 9,03 (d, J 6,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J 10,0 Гц, 1H), 5,25 (t, J 5,6 Гц, 1H), 5,55 (d, J 5,6 Гц, 2H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 0,76 мин, 245,0/ 247,0 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 18

6-Бром-2-(хлорметил)-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин

К суспензии промежуточного продукта 17 (8,44 г, 34,5 ммоль, 1 экв.) в сухом дихлорметане (200 мл) при перемешивании по каплям добавляли тионилхлорид (20,5 г, 172 ммоль, 5,0 экв.). Полученную густую суспензию перемешивали при КТ в течение 2 ч; растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток повторно выпаривали с толуолом и подвергали распределению между CHCl₃ (400 мл) и 10% водным раствором KHCO₃ (200 мл); водный слой экстрагировали хлороформом (100 мл). Объединенный

органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме и получали искомое соединение (9,0 г, 100%), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, J 7,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (d, J 9,5 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 0,99 мин, 263,0/ 265,0 (M+N)+.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 19

2-[(6-Бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси]-1-фенилэтанол

К раствору (1,2-дигидроксиэтил)бензола (ЮС 2008, 73 (6), 2273) (6,18 г, 44,9 ммоль, 1 экв.) добавляли ди-н-бутилоксид олова (11,14 г, 44,9 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в колбе, снабженной ловушкой Дина-Штарка, в течение 2 ч, охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному остатку добавляли сухой DMF (250 мл), промежуточный продукт 18 (9,00 г, 34,5 ммоль, 0,77 экв.) и CsF (7,80 г, 51,3 ммоль, 1,14 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере Ar при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали распределению между EtOAc (500 мл) и водой (250 мл); водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (250 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле

(хлороформ/этилацетат от 4/1 до 2/1) и получали искомое соединение (5,32 г, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J 6,9 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, J 9,8 Гц, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H), 5,41 (d, J 3,9 Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,55 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,23 мин, 36,0/ 367,0 (M+N)+.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 20

2-Хлор-1-[(4R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]этанол

К метил-(R)-(+)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилату (5 г, 30,5925 ммоль, 1 экв.) и хлоридметану (5,757 мл, 13,4898 г, 76,4812 ммоль, 2,5 экв.) в 70 мл сухого THF, охлажденному до -78°C, в течение 10 мин добавляли диизопропиламид лития (38,2406 мл, 76,4812 ммоль, 2,5 экв.) и перемешивание продолжали в течение еще 10 мин, затем добавляли 20 мл раствора уксусной кислоты в 120 мл THF и, в заключение, 50 мл воды. Смесь при перемешивании выливали в двухфазный раствор, содержащий 600 мл этилацетата и 350 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Смесь подщелачивали путем добавления 50 мл 1 н. раствора гидроксида натрия. Водные слои экстрагировали с помощью 600 мл этилацетата. Органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали с помощью проводимой 2 раза хроматографии на силикагеле (100% DCM) и получали искомое соединение в виде бледно-желтого масла (1,6 г, 30%). ¹H ЯМР δ: 4,62 (dd, J 7,8 Гц, J 5,1 Гц, 1H), 4,46 (dd, J 22,0 Гц, J 17,1 Гц, 2H), 4,26 (t, J 8,9 Гц, 1H), 4,09 (dd, J 9,0 Гц, J 5,0 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 21

(1S)-1-(6-Бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)этан-1,2-диол

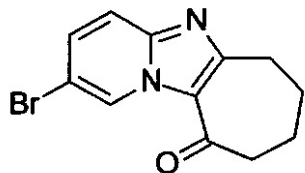
Промежуточный продукт 20 (1,6 г, 9,0 ммоль, 1 экв.), 5-бром-4-фторпиридин-2-амин (1,7 г, 9,0 ммоль, 1 экв.) и йодид калия (0,15 г, 0,90 ммоль, 0,1 экв.) солибутилизировали в 14 мл абсолютного этанола и кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой в щелочной среде и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (380 мг, 15%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,00 мин, 275,1/277,2 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 22

2-[7-Фтор-6-(2-морфолинопиримидин-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил] этанол
Искомое соединение получали из промежуточного продукта 15 и 2-
морфолинопиримидин-5-илбороновой кислоты по методике С. ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,62
мин, 344,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 23

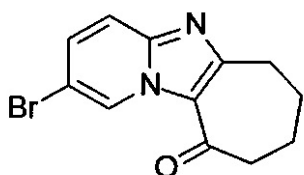
2-Бром-8,9-дигидро-6Н-циклогепта[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-10(7Н)-он



Стадия 1: Получение 2-бромциклогептан-1,3-диона

Раствор брома (382 мкл, 7,43 ммоль, 1,05 экв.) в уксусной кислоте (5 мл) в течение
20 мин добавляли к охлажденной (10°C) смеси 1,3-циклогептандиона (893 мг, 7,08 ммоль)
и ацетата натрия (639 мг, 7,79 ммоль, 1,10 экв.) в AcOH (10 мл). Полученную белую
суспензию перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в смесь
воды со льдом и осторожно нейтрализовывали с помощью NaHCO₃ (твердый). Водную
смесь экстрагировали эфиром (3×), объединенные органические слои промывали
насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили (Na₂SO₄) и
концентрировали в вакууме и получали искомое соединение в виде желтого масла (775
мг)

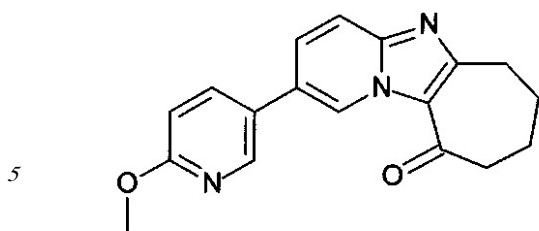
Стадия 2: Получение 2-бром-8,9-дигидро-6Н-циклогепта[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-
10(7Н)-она



2-Бромциклогептан-1,3-дион объединяли с 2-амино-5-бромпиридином (661 мг, 3,82
ммоль) в этаноле (10 мл) и нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь
концентрировали в вакууме, и остаток подвергали распределению между насыщенным
водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc
(2×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и
концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии
(силикагель, 75-100% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение в виде светло-
коричневого твердого вещества (397 мг, 20%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,87 (t, J 1,4
Гц, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 3,22 (dd, J 7,0, 5,5 Гц, 2H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,14-1,90 (m, 4H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 24

2-(6-Метоксипиридин-3-ил)-8,9-дигидро-6Н-циклогепта[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-
10(7Н)-он



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 23 (437 мг, 1,56 ммоль) и 2-метокси-5-пиридинбороновой кислоты (287 мг, 1,88 ммоль, 1,2-экв.) по методике С
10 (384 мг, 80%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,88 (dd, J 1,8, 1,0 Гц, 1Н), 8,41 (dd, J 2,6, 0,7 Гц, 1Н), 7,82 (dd, J 8,6, 2,6 Гц, 1Н), 7,74-7,61 (m, 2Н), 6,87 (dd, J 8,6, 0,7 Гц, 1Н), 4,00 (s, 3Н), 3,25 (dd, J 7,0, 5,5 Гц, 2Н), 2,92-2,81 (m, 2Н), 2,13-1,93 (m, 4Н).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 25

1-трет-Бутил-4-этил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат
15 Этил-N-Вос-пиперидин-4-карбоксилат (10,00 г, 36,92 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и охлаждали до -78°C. Добавляли ДАЛ (47 ммоль, 23 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли йодметан (81,25 ммоль, 5,08 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч, затем охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси в течение 30 мин давали нагреться до КТ. Реакцию останавливали с помощью NH₄Cl (насыщенный раствор) и смесь подвергали распределению с помощью
20 EtOAc, органические вещества отделяли и сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме (количественный выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,11 (q, J 7,1 Гц, 2 Н), 3,61 (dt, J 13,4 Гц, J 4,5 Гц, 2 Н), 2,95 (d, J 0,3 Гц, 2 Н), 1,91 (d, J 13,6 Гц, 2 Н), 1,39 (s, 9 Н), 1,31 (m, 2 Н), 1,19 (m, 3 Н), 1,15 (s, 3 Н).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 26

Этил-4-метилпиперидин-4-карбоксилатгидрохлорид
К раствору промежуточного продукта 25 (11,0 г, 40,5 ммоль) в 1,4-диоксане (30,0 мл) при 0-5°C добавляли HCl (15,2 мл, 4 М раствор в 1,4-диоксане), смеси давали
30 нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток промывали диэтиловым эфиром и получали искомое соединение в виде оранжевого твердого вещества (5,02 г, 59,6%). ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,00 (m, 1 Н), 4,14 (q, J 6,8 Гц, 2 Н), 3,16 (m, 2 Н), 2,82 (m, 2 Н), 2,08 (d, J 14,4 Гц, 2 Н), 1,65 (m, 2 Н), 1,22 (m, 6 Н).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 27

[2-(4-Этоксикарбонил-4-метил-1-пиперидил)пиримидин-5-ил]бороновая кислота
Смесь 2-хлорпиримидин-5-бороновой кислоты (3,95 г, 24,2 ммоль), промежуточного
40 продукта 26 (5,03 г, 24,2 ммоль) и ТЕА (60,6 ммоль, 8,50 мл) в EtOH (50 мл) нагревали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали и подвергали распределению между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Водный слой отделяли и повторно экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2×100 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (100 мл), затем отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали при пониженном давлении и концентрировали в вакууме и получали
45 искомое соединение в виде коричневого вспененного вещества (количественный выход).

ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,228 мин, 294,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 28

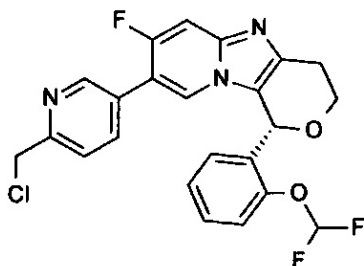
[2-(Морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]бороновая кислота

Раствор (2-хлорпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (1 г, 6,32 ммоль), морфолина (2,19 мл, 25,26 ммоль) и триэтиламина (0,9 мл, 6,32 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 ч. К реакционной смеси медленно добавляли воду (50 мл) и образовывался осадок, который собирали фильтрованием, и получали искомое соединение в виде кремового твердого вещества (950 мг, 70%). δ Н (250 МГц, DMSO-d₆)

8,63 (s, 2H), 8,05 (s, 2H), 3,68 (ddd, J 23,4, 5,7, 3,9 Гц, 8H). ЖХМС (ЭР+) 210 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 29

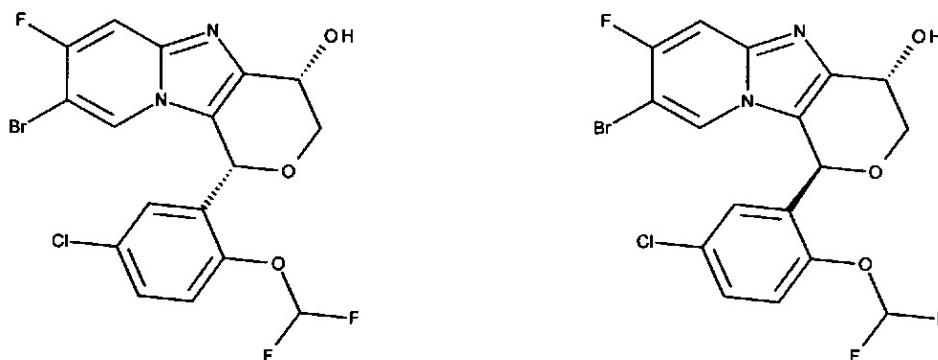
Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-{6-[(хлорметил)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин



К раствору соединения примера 37 (60 мг, 1 экв.) в хлороформе (10 мл/г), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли тионилхлорид (5 экв.) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем смесь дважды экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали и получали искомое соединение в виде коричневого масла (61 мг, выход 98%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,62 мин, 460,2 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ 30 и 31

Энантиомер 1: (1S,4R или S)-6-бром-4-(2-дифторметокси-5-хлорфенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2H-3-окса-4b,9-диазафлуорен-1-ол; энантиомер 2: (1S,4S или R)-6-бром-4-(2-дифторметокси-5-хлорфенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2H-3-окса-4b,9-диазафлуорен-1-ол



Искомые промежуточные продукты получали из промежуточного продукта 21 и 4-хлор-1-(дифторметокси)-2-(диметоксиметил)бензола по методике, описанной для получения соединения примера 1 (методика В) (77 мг, 26%).

4-Хлор-1-(дифторметокси)-2-(диметоксиметил)бензол получали из 4-хлор-1-(дифторметокси)бензальдегида по методике А.

Искомые промежуточные продукты выделяли путем хиральной очистки при условиях проведения НЖХ (надкритическая жидкостная хроматография) с использованием колонки Chiralpak AD (50×216 мм×мм, скорость потока: 360 мл/мин, 25°C, 20% MeOH, инжектировали 10 мл раствора при концентрации, равной 7 г/л). Энантиомер,

элюировавшийся первым (ВУ 4,87 мин), собирали и фракции выпаривали и получали промежуточный продукт 30 (30 мг, 39%). Энантиомер, элюировавшийся вторым (ВУ 7,97 мин), собирали и фракции выпаривали и получали 31 мг промежуточного продукта 31 (27 мг, 35%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,35 мин, 463,1/465,1/467,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 32

(Е)-Этил-4-[2-(дифторметокси)фенил]-2-оксобут-3-еноат

Суспензию 2-(дифторметокси)бензальдегида (295 г, 1714 ммоль) и этил-(трифенилфосфоранилиден)пирувата (279,1 г, 742 ммоль) нагревали при 100°C. Темно-красный альдегид сразу обесцвечивался и образовывалась желтая суспензия, которая медленно превращалась в темно-коричневый раствор. К реакционной смеси добавляли 2-(дифторметокси)бензальдегид (52,5 г, 305 ммоль). Оставшийся альдегид отделяли от реакционной смеси путем перегонки. Полученную смесь перемешивали в гептане (500 мл) и Et₂O (500 мл). Коричневый твердый осадок отфильтровывали и промывали смесью гептана и Et₂O состава 1:1 (3×250 мл). Фильтрат концентрировали и получали коричневое масло (218,5 г). Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, 2-20% EtOAc в гептане) давала искомое соединение (91 г) в виде желтого масла. 1H (CDCl₃, 300 МГц) 1,42 (t, J 7,1 Гц, 3H), 4,40 (q, J 7,1 Гц, 2H), 6,59 (t, J 72,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, J 7,3, 1,0 Гц, 1H), 7,28 (br t, J 7,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J 16,3 Гц, 1H), 7,46 (dt, J 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (dt, J 7,8, 1,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J 16,3 Гц, 1H). ЖХМС (ЭР+) 271 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 33

Этил-4-[2-(дифторметокси)фенил]-2-[(триэтилсилил)окси]бут-2-еноат

К продуваемому азотом раствору промежуточного продукта 32 (50 г, 185 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли димер ацетата родия(II) (0,818 г, 1,85 ммоль) и триэтилсилан (35,5 мл, 25,8 г, 222 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником. Через 4 ч добавляли дополнительные количества триэтилсилана (10 мл, 7,28 г, 62,6 ммоль) и димера ацетата родия(II) (0,2 г, 0,453 ммоль). Кипячение с обратным холодильником продолжали в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через плотный слой кизельгура. Полученное вещество промывали с помощью DCM и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (61 г) в виде прозрачного желтого масла, которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. Смесь E/Z-изомеров состава 4:1. Главный изомер: 1H (CDCl₃, 300 МГц) 7,33-7,02 (m, 4H), 6,51 (t, J 74,1 Гц, 1H), 6,11 (t, J 7,4 Гц, 1H), 4,21 (q, J 7,1 Гц, 2H), 3,57 (d, J 7,4 Гц, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Гц, 3H), 1,07-0,91 (m, 9H), 0,83-0,64 (m, 6H). Второстепенный изомер: 1H (CDCl₃, 300 МГц) δ 7,33-7,02 (m, 4H), 6,51 (t, J 74,1 Гц, 1H), 5,58 (t, J 8,0 Гц, 1H), 4,25 (q, J 7,1 Гц, 2H), 3,86 (d, J 8,0 Гц, 2H), 1,30 (t, J 7,1 Гц, 3H), 1,07-0,91 (m, 9H), 0,83-0,64 (m, 6H).

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 34

Этил-3-бром-4-[2-(дифторметокси)фенил]-2-оксобутаноат

При перемешивании к раствору промежуточного продукта 33 (69 г, 179 ммоль) в THF (700 мл) при КТ добавляли N-бромсукцинимид (35,0 г, 196 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ. Реакционную смесь концентрировали до объема, равного примерно одной трети исходного. Добавляли DCM (500 мл) и полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (700 мл), затем экстрагировали с помощью DCM (250 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали неочищенное желтое масло (97 г). После выдерживания в атмосфере азота

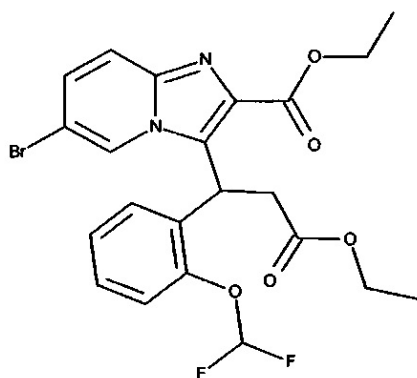
при КТ в течение ночи продукт частично затвердевал. Полученное вещество растирали с диизопропиловым эфиром (300 мл) при КТ в течение 1 ч. Осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат концентрировали в вакууме и получали прозрачное желто-коричневое масло (88 г). Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂,
 5 2-20% EtOAc в гептане) давала искомое соединение (58,3 г) в виде светло-коричневого масла. ¹H (CDCl₃, 300 МГц) 1,38 (t, J 7,1 Гц, 3H), 3,32 (dd, J 14,5, 7,8 Гц, 1H), 3,55 (dd, J 14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,36 (q, J 7,1 Гц, 2H), 5,37 (dd, J 7,8, 7,1 Гц, 1H), 6,58 (t, J 73,5 Гц, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H). ЖХМС (ЭР+) 271 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 35

Этил-6-бром-3-[[2-(дифторметокси)фенил]метил]имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксилат
 5-Бромпиридин-2-амин (43,5 г, 251,0 ммоль), промежуточный продукт 34 (40,0 г, 140
 ммоль) и сульфат магния (50,0 г, 419,0 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (1 л) и
 15 нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и твердые вещества
 отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали,
 повторно растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором бикарбоната
 натрия. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и
 концентрировали в вакууме и получали коричневое масло. Масло растирали с Et₂O в
 течение 1 ч, фильтровали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (27,16 г,
 20 44,9%). ^δ H (CDCl₃, 300 МГц) 8,07 (dd, J 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J 9,6, 0,9 Гц, 1H), 7,32-
 7,21 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,07 (td, J 7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, J 7,7, 1,6 Гц, 1H), 6,66 (t,
 J 73,6 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47 (q, J 7,1 Гц, 2H), 1,44 (t, J 7,1 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) ВУ
 3,10 мин, 425,0/427,0 (M+N)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 36

Этил-6-бром-3-[1-[2-(дифторметокси)фенил]-3-этокси-3-оксопропил]-имидазо[1,2-а]
 пиридин-2-карбоксилат

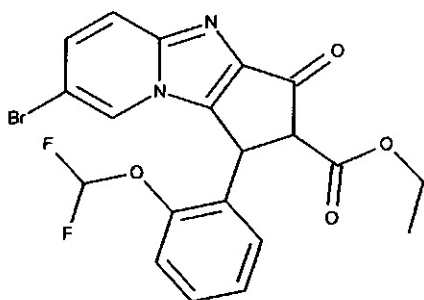


Промежуточный продукт 35 (13,0 г, 30,6 ммоль) растворяли в THF (600 мл) и смесь
 охлаждали до -100°C. По каплям добавляли 1 М раствор KHMDS в THF (34 мл, 34,0
 40 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -95°C в течение 15 мин. Добавляли этил-
 2-бромацетат (7,55 г, 45,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -95°C в течение
 30 мин. Добавляли EtOAc и смесь промывали водой, органические вещества промывали
 рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали
 желтое масло. Остаток растирали с Et₂O и отфильтровывали и получали искомое
 45 соединение в виде бежевого твердого вещества (10,8 г, 54%). ¹H (CDCl₃, 300 МГц) 8,56
 (s, 1H), 7,73 (dd, J 7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,53 (dd, J 9,6, 0,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J 9,6, 1,8 Гц, 1H),
 7,26-7,15 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,37 (t, J 73,5 Гц, 1H), 5,39 (dd, J 9,8, 5,8 Гц, 1H), 4,38
 (qd, J 7,1, 0,8 Гц, 2H), 4,01 (qd, J 7,1, 3,4 Гц, 2H), 3,82 (dd, J 16,8, 9,8 Гц, 1H), 3,34 (dd, J 16,8,

5,8 Гц, 1H), 1,38 (t, J 7,1 Гц, 3H), 1,11 (t, J 7,1 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,13 мин, 511,0/513,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 37

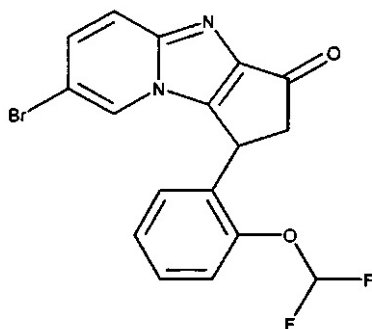
Этиловый эфир 7-бром-1-(2-дифторметоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-циклопента[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-2-карбоновой кислоты



В атмосфере аргона промежуточный продукт 36 (4,0 г, 7,7 ммоль) растворяли в сухом THF (150 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (1,6 г, 14,26 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли EtOAc и реакционную смесь подвергали распределению с использованием воды. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали рассолом (х2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме и получали черное масло. Остаток растирали со смесью диизопропиловый эфир/DCM состава 7:3 и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (792 мг, 22,7%). Смесь диастереоизомеров состава 15:1; главный изомер: 1H (CDCl₃, 300 МГц) 7,76 (dd, J 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,63 (dd, J 9,8, 1,0 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,16 (td, J 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,58 (t, J 70,0 Гц, 1H), 5,48 (d, J 2,6 Гц, 1H), 4,27 (q, J 7,1 Гц, 2H), 3,88 (d, J 2,6 Гц, 1H), 1,31 (t, J 7,1 Гц, 3H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,07 мин, 465,0/467,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 38

7-Бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-1,2-дигидро-3H-циклопента[4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-3-он



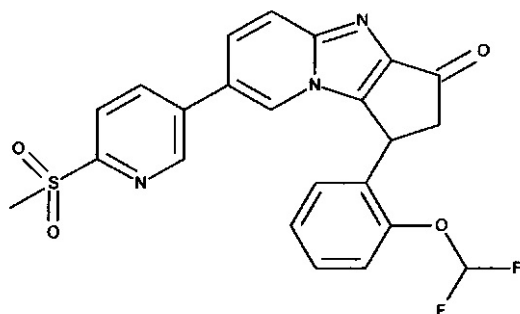
Раствор промежуточного продукта 37 (10,0 г, 21,5 ммоль) в DMSO (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали и выливали в охлажденную льдом воду. Затем осадок отфильтровывали и сушили в вакууме и

получали искомое соединение в виде кремового твердого вещества (8,2 г, 97%). ¹H (DMSO-d₆, 400 МГц) 8,27 (d, J 0,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J 9,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J 9,8 Гц, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (t, J 7,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J 7,4 Гц, 1H), 5,14 (dd, J 7,0 Гц, 1,9 Гц, 1H), 3,60 (dd, J 18,2 Гц, 7,1 Гц, 1H), 2,75 (dd, J 18,2 Гц, 2,1 Гц, 1H). ЖХМС

(ЭР+) ВУ 1,42 мин, 393,0/395,0 (M+H)⁺.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ 39

1-(2-Дифторметоксифенил)-7-(6-метансульфонилпиридин-3-ил)-1,2-дигидроциклопента
[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-3-он

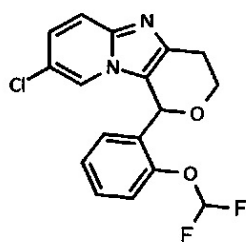


Искомое соединение получали из промежуточного продукта 38 и (6-метилсульфонил-
3-пиридил)бороновой кислоты по методике С.

ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,15 мин, 470,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 1 (МЕТОДИКА В)

8-Хлор-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]
пиридин

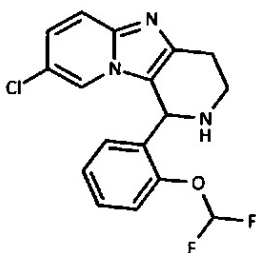


К раствору промежуточного продукта 2 (1,20 г, 4,98 ммоль) в ацетонитриле (24 мл)
добавляли пара-толуолсульфоновую кислоту (0,08 г, 0,49 ммоль) и промежуточный
продукт 3 (2,17 г, 9,96 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч.
Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50
мл), экстрагировали с помощью DCM (50 мл), органические вещества промывали
рассолом (50 мл) и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали
с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 100% DCM до 97% DCM/3%

метанольного раствора аммиака) и получали искомое соединение в виде коричневого
твердого вещества (1,30 г, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (d, J 9,6 Гц, 1 H), 7,44
(m, 3 H), 7,31 (m, 2 H), 7,26 (d, J 1,1 Гц, 1 H), 7,12 (dd, J 9,6, 2,0 Гц, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,25
(m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H). ЖХМС (ЭР+) 351,0/353,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 2

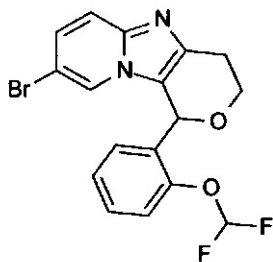
8-Хлор-1-(2-дифторметоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиперидо[1,2-а;4',3'-d]имидазол



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 6 (0,51 г, 2,60 ммоль), пара-толуолсульфоновой кислоты (0,04 г, 0,26 ммоль) и 2-(дифторметокси)бензальдегида (0,26 мл, 2,60 ммоль) по методике В (0,02 г, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (d, J 9,6 Гц, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 6,79 (m, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 3,18 (m, 2 H), 3,01 (t, J 5,5 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) 350,0/352,0 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 3

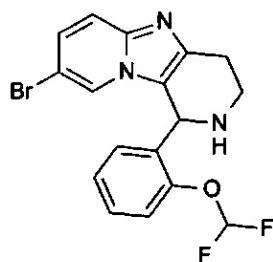
8-Бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-a]пиридин



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 10 (900 мг, 1 экв.) и промежуточного продукта 3 (1 экв.) по методике В, и получали искомое соединение в виде желтого масла (976 мг, 67%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,98 мин, 395,0/397,0 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 4

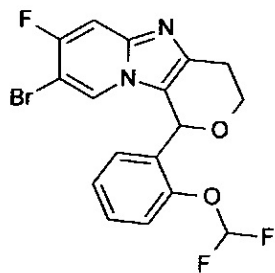
8-Бром-1-(2-дифторметоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-a;4',3'-d]имидазол



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 12 (900 мг, 3,75 ммоль, 1,0 экв.), п-толуолсульфоновой кислоты (65 мг, 0,375 ммоль, 0,1 экв.) и 2-дифторметоксибензальдегида (0,398 г, 3,748 ммоль, 1 экв.) по методике В (0,69 мг, 47%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,9 мин, 394,0/396,0 (M+H) $^+$.

ПРИМЕР 5

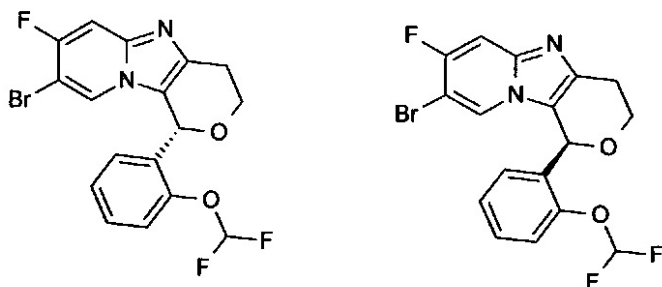
7-Бром-4-[2-(дифторметокси)фенил]-8-фтор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино-[4,3-a]бензимидазол



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 15 (1,74 г, 6,77 ммоль, 1,0 экв.) и промежуточного продукта 3 (2,21 г, 10,15 ммоль, 1,5 экв.) по методике В; получали искомое соединение (32%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,3 мин, 413,0/415,0 (M+H) $^+$.

ПРИМЕРЫ 6 и 7

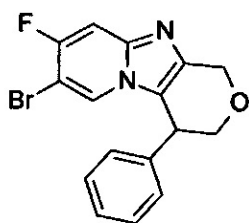
Энантиомер 1: (4S или R)-7-бром-4-[2-(дифторметокси)фенил]-8-фтор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол; энантиомер 2 (4R или S)-7-бром-4-[2-(дифторметокси)фенил]-8-фтор-3,4-дигидро-1H-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол



Искомые соединения выделяли путем хиральной очистки соединения примера 5 при
 15 условиях проведения ЖХ с использованием колонки Chiralpak AD (50×216 мм×мм, скорость потока: 360 мл/мин, 25°C, CO₂+35% i-PrOH, инжектировали 10 мл раствора при концентрации, равной 40 г/л). Энантиомер, элюировавшийся первым (ВУ 1,7 мин), собирали и фракции выпаривали и получали соединение примера 6. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (m, 1 H), 7,39 (d, J 6,3 Гц, 1 H), 7,33 (d, J 8,9 Гц, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,68 (dd, J 76,4 Гц, J 71,6 Гц, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,09 мин, 413,0/415,0 (M+H)⁺. Энантиомер, элюировавшийся вторым (ВУ 3,5 мин), собирали и фракции выпаривали и получали
 25 соединение примера 7. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,45 (m, 1 H), 7,39 (d, J 6,3 Гц, 1 H), 7,33 (d, J 8,9 Гц, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,09 мин, 413,0/415,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 8

7-Бром-8-фтор-4-фенил-3,4-дигидро-1H-пирано[3',4':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



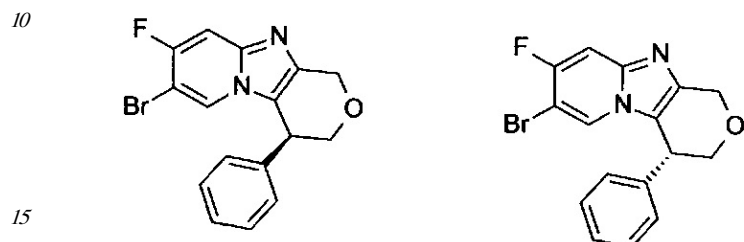
К раствору промежуточного продукта 19 (4,97 г, 13,50 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (1,79 г, 17,6 ммоль, 1,3 экв.) в сухом дихлорметане (60 мл) в атмосфере Ar при энергичном перемешивании и при охлаждении до -45°C (внутренний термометр) быстро добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (4,99 г, 17,6 ммоль, 1,3 экв.). Реакционной смеси в течение 1 ч давали нагреться до 0°C, затем добавляли дополнительные количества ТЕА (1,79 г, 17,6 ммоль, 1,3 экв.) и ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (4,99 г, 17,6 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и реакцию останавливали путем добавления 10% водного раствора NaHCO₃ (60 мл) и хлороформа (60 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и фильтровали через тонкий слой силикагеля (с последующей промывкой смесью хлороформ/этилацетат состава 1:1) для удаления большого количества смолообразных продуктов. Полученный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали на силикагеле (тетрахлорметан/этилацетат, от 2:1 до 1:1) и получали

искомое соединение (186 мг, 4%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J 6,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J 9,8 Гц, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 4,89 (d, J 14,7 Гц, 1H), 4,8 (d, J 14,7 Гц, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,18 (dd, J 11,3 Гц, J 2,4 Гц, 1H), 3,89 (dd, J 11,3 Гц, J 3,9 Гц, 1H).

5 ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,38 мин, 347,0, 349,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ 9 и 10

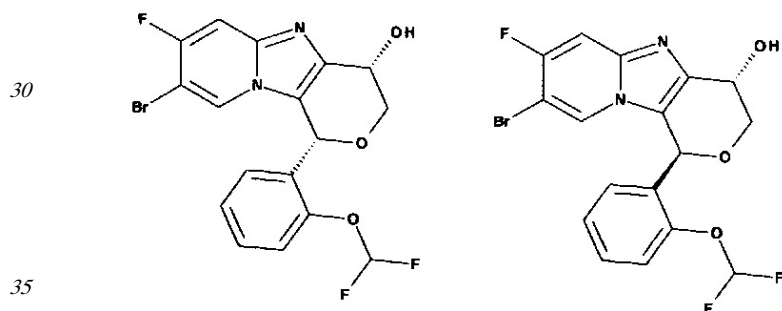
Энантиомер 1: (1R или S)-7-бром-8-фтор-4-фенил-3,4-дигидро-1H-пирано[3',4':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин; энантиомер 2 (1S или R)-7-бром-8-фтор-4-фенил-3,4-дигидро-1H-пирано[3',4':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



Искомые соединения выделяли путем хиральной очистки соединения примера 8 при условиях проведения ЖХ с использованием колонки Chiralpak AD (80×475 мм×мм, скорость потока: 200 мл/мин, 30°C, 100% MeOH, инжектировали 20 мл раствора при концентрации, равной 10 г/л). Энантиомер, элюировавшийся первым (ВУ 25 мин), собирали и фракции выпаривали и получали соединение примера 9. Энантиомер, элюировавшийся вторым (ВУ 34 мин), собирали и фракции выпаривали и получали соединение примера 10.

ПРИМЕРЫ 11 и 12

25 Энантиомер 1: (1S,4S или R)-6-бром-4-(2-дифторметоксифенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2H-3-окса-4b,9-диазафлуорен-1-ол; энантиомер 2 (1S,4R или S)-6-бром-4-(2-дифторметоксифенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2H-3-окса-4b,9-диазафлуорен-1-ол

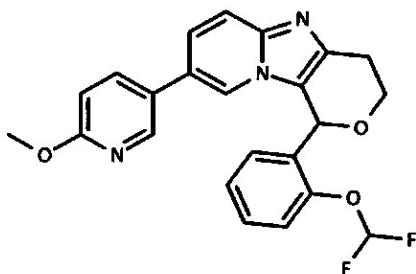


Промежуточный продукт 21 (0,15 г, 0,56 ммоль, 1 экв.) суспендировали в ацетонитриле, добавляли промежуточный продукт 3 (0,37 г, 1,69 ммоль, 3 экв.) и, в заключение, одной порцией добавляли хлорид магния (0,11 г, 1,12 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали при 75°C (на предварительно нагретой масляной бане) в течение 2 ч. Через 15 мин суспензия превращалась в желтую прозрачную жидкость и она медленно превращалась в красный раствор. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и неочищенное вещество переносили в смесь этилацетат/вода (10 мл/10 мл). Органический слой промывали водой до обеспечения нейтральной среды (3×10 мл). Водный слой подщелачивали путем добавления NaOH (0,1 М раствор) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaOH (0,1 М раствор, 3×5 мл). Содержащие NaOH фазы экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и этилацетат

выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой в кислой среде. Искомые соединения выделяли путем хиральной очистки 6-бром-4-(2-дифторметокси)фенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2H-3-окса-4b,9-диазафлуорен-1-ола при
 5 скорости потока: 360 мл/мин, 25°C, 20% EtOH, инжестировали 10 мл раствора при концентрации, равной 11,3 г/л). Энантиомер, элюировавшийся первым (ВУ 2,8 мин), собирали и фракции выпаривали и получали соединение примера 11 (40 мг, 16%). Энантиомер, элюировавшийся вторым (ВУ 8 мин), собирали и фракции выпаривали и
 10 получали 31 мг соединения примера 12 ((31 мг, 13%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (m, 4 H), 7,19 (m, 1 H), 6,82 (d, J 6,5 Гц, 1 H), 6,69 (dd, J 76,3 Гц, J 71,7 Гц), 6,40 (bs, 1 H), 5,55 (m, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 3,94 (d, J 7,7 Гц, 1 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,99 мин, 429,2/431,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 13

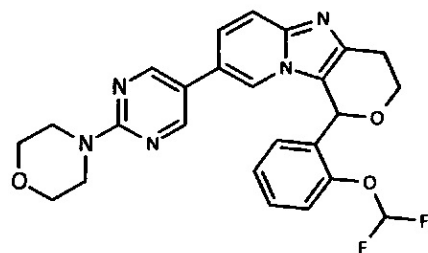
15 1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(6-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин



25 К соединению примера 1 (0,20 г, 0,51 ммоль) и 6-метоксипиридин 3-илбороновой кислоты (0,09 г, 0,61 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (6 мл, 10:1) добавляли карбонат калия (0,21 г, 1,52 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,06 г, 0,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (10 мл), промывали водой (10 мл),
 30 рассолом (10 мл) и органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение в виде коричневого твердого вещества (0,08 г, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J 2,3 Гц, 1 H), 7,80 (dd, J 8,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,67 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H),
 35 7,34 (d, J 8,1 Гц, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,84 (m, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 3,94 (t, J 5,4 Гц, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,94 (s, 2 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,62 мин, 424,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 14

40 1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин



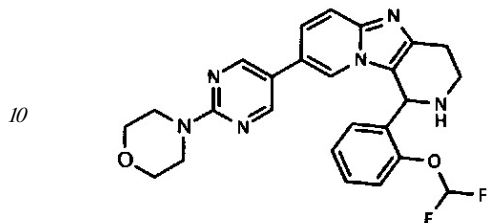
Искомое соединение получали из соединения примера 1 и 2-морфолинопиримидин-5-илбороновой кислоты по методике С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (s, 2 H), 7,68

(d, J 9,2 Гц, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,22 (m, 4 H), 7,09 (t, J 7,5 Гц, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 6,60 (t, J 74,0, 71,7 Гц, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,13 (m, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 3,68 (m, 8 H), 3,13 (m, 1 H).

ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,45 мин, 480,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 15

5 1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-а:5,4-с']дипиридин

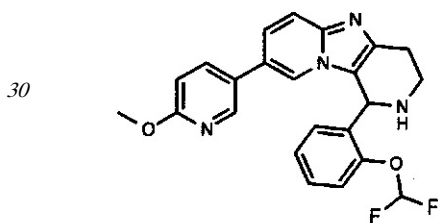


15 К раствору соединения примера 2 (0,05 г, 0,14 ммоль) в н-бутаноле (2 мл) добавляли 2-морфолинопиримидин-5-илбороновую кислоту (0,06 г, 0,21 ммоль), трис (дибензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформ (0,001 г, 0,0014 ммоль), K₃PO₄ (0,06 г, 0,29 ммоль) и дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (0,002 г, 0,006 ммоль), реакционную смесь 3 раза дегазировали и помещали в атмосферу аргона. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали

20 и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (10 мл), органические вещества промывали рассолом (10 мл) и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (0,008 г, 12%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,33 мин, 479,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 16

25 1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(6-метоксипиримидин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-а:5,4-с']дипиридин



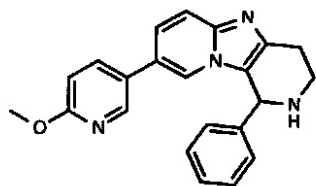
35 К раствору промежуточного продукта 8 (0,20 г, 0,74 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли пара-толуолсульфоновую кислоту (0,014 г, 0,08 ммоль) и 2-(дифторметокси)бензальдегид (0,133 г, 0,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (10 мл), органические вещества промывали рассолом (10 мл) и сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

40 с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, от 100% DCM до 90% DCM/10%

метанольного раствора аммиака) и получали искомое соединение (0,06 г, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (d, J 2,2 Гц, 1 H), 7,57 (d, J 9,2 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J 8,6, 2,4 Гц, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,00 (t, J 74 Гц, 1 H), 6,70 (m, 3 H), 5,66 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,63 (q, J 7,0 Гц, 1 H), 3,11 (m, 2 H), 2,93 (t, J 5,3 Гц, 2 H), 1,15 (t, J 7,0 Гц, 2 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,38 мин, 423,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 17

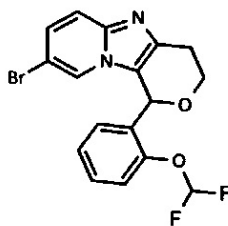
8-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-а:5,4-с']дипиридин



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 8 (0,20 г, 0,74 ммоль), пара-толуолсульфоновой кислоты (0,014 г, 0,08 ммоль) и бензальдегида (0,08 г, 0,74 ммоль) по методике В (0,05 г, 20%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,33 мин, 357,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 18

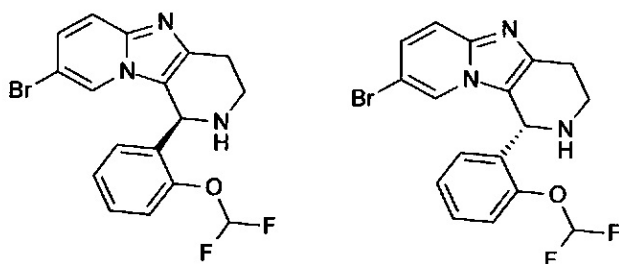
8-Бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 10 (1,20 г, 4,98 ммоль) и промежуточного продукта 3 (2,17 г, 9,96 ммоль) по методике В (1,30 г, 66%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49 (d, J 1,0 Гц, 1 Н), 7,34 (d, J 9,5 Гц, 1 Н), 7,26 (m, 2 Н), 7,09 (m, 2 Н), 6,94 (t, J 7,5 Гц, 1 Н), 6,54 (dd, J 7,5, 1,2 Гц, 1 Н), 6,15 (s, 1 Н), 3,67 (td, J 5,3, 1,5 Гц, 2 Н), 2,68 (t, J 5,3 Гц, 2 Н). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,46 мин, 395,0/397,0 (M+H)⁺.

ПРИМЕРЫ 19 и 20

Энантиомер 1: (1S или R)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-а:5,4-с']дипиридин; энантиомер 2 (1R или S)-8-бром-1-[2-(дифторметокси)фенил]-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-а:5,4-с']дипиридин



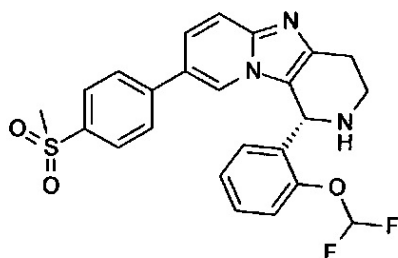
Искомые соединения выделяли с помощью хиральной хроматографии соединения примера 4 при условиях проведения ЖХ с использованием колонки Chiralcel OD (50×266 мм×мм, скорость потока: 360 мл/мин, 25°C, CO₂+20% i-PrOH, инжесировали 10,6 мл раствора при концентрации, равной 50 г/л). Энантиомер, элюировавшийся первым (ВУ 4,6 мин), собирали и фракции выпаривали и получали соединение примера 19. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (m, 1 Н), 7,41 (m, 2 Н), 7,32 (m, 1 Н), 7,22 (dd, J 9,4 Гц, J 1,6 Гц, 1 Н), 7,13 (td, J 7,7 Гц, J 0,4 Гц, 1 Н), 6,80 (m, 2 Н), 5,71 (s, 1Н), 3,18 (m, 2 Н), 3,02 (m, 2 Н). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,89 мин, 394,2/396,2 (M+H)⁺. Энантиомер, элюировавшийся вторым (ВУ 6,2 мин), собирали и фракции выпаривали и получали соединение примера 20. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (d, J 9,6 Гц, 1 Н), 7,40 (m, 2 Н), 7,32 (m, 1 Н), 7,22 (dd, J 9,6

Гц, J 1,7 Гц, 1 Н), 7,13 (m, 1 Н), 6,80 (m, 2 Н), 5,71 (s, 1 Н), 3,18 (m, 2 Н), 3,02 (m, 2 Н).

ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,89 мин, 394,1/395,9 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 21

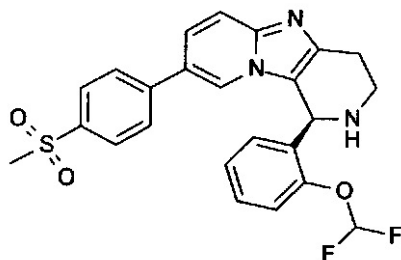
Энантиомер 2: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-8-[4-(метилсульфонил)фенил]-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-a:5,4-c']дипиридин



Искомое соединение получали из соединения примера 20 (1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3,2-диоксаборолана (1,2 экв.) по методике С; искомое соединение получали в виде бежевого масла (14 мг, 16%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (m, 2 Н), 7,70 (d, J 9,2 Гц, 1 Н), 7,47 (m, 3 Н), 7,38 (m, 2 Н), 7,31 (m, 1 Н), 7,12 (m, 1 Н), 6,78 (m, 2 Н), 5,77 (s, 1 Н), 3,21 (m, 2 Н), 3,05 (m, 5 Н). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,8 мин, 470 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 22

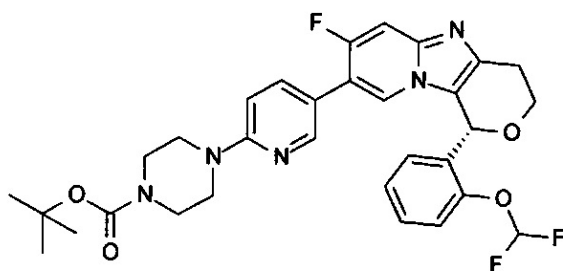
Энантиомер 1: (1S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-8-[4-(метилсульфонил)фенил]-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,2-a:5,4-c']дипиридин



Искомое соединение получали из соединения примера 19 (1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-метилсульфонилфенил)-1,3,2-диоксаборолана (1,2 экв.) по методике С; искомое соединение получали в виде белого порошкообразного вещества (32 мг, 34%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, J 8,4 Гц, 2 Н), 7,72 (m, 1 Н), 7,50 (m, 3 Н), 7,40 (m, 2 Н), 7,34 (m, 1 Н), 7,14 (m, 1 Н), 6,80 (m, 2 Н), 5,80 (s, 1 Н), 3,25 (m, 2 Н), 3,07 (m, 5 Н). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,7 мин, 470,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 23

трет-Бутиловый эфир 4-{5-[(R)-4-(2-дифторметоксифенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2Н-3-окса-4b,9-диазафлуорен-6-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты

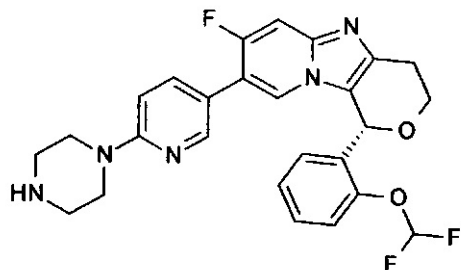


Искомое соединение получали из соединения примера 6 (1,0 экв.) и трет-бутил-4-[5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (1,2 экв.) по методике С (нагревание проводили при 100°C в течение 20 ч); получали искомое соединение (450 мг, 100%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 5,08 мин, 596,4 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 24 (МЕТОДИКА D)

(1R)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин

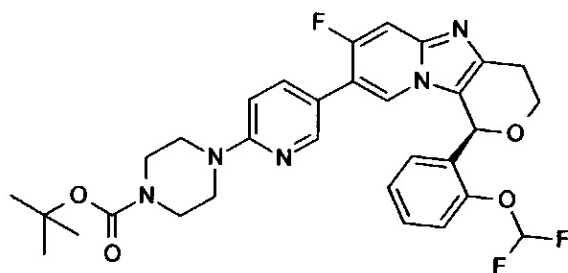


Соединение примера 23 (0,4 г, 0,7 ммоль 1 экв.) растворяли в DCM (4 мл/ммоль) и трифторуксусной кислоте (4 мл/ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл). Органический слой отбрасывали. Водный слой подщелачивали с помощью Na₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме.

Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение (0,093 г, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 6,99 (m, 1 H), 6,66 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 3,54 (m, 4 H), 3,15 (m, 1 H), 3,00 (m, 5 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,7 мин, 496,2 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 25

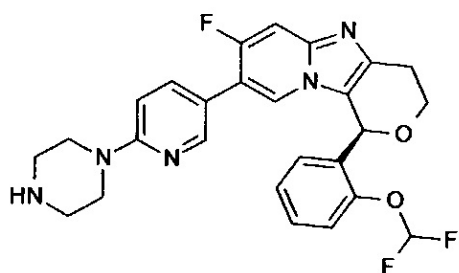
трет-Бутиловый эфир 4-{5-[(S)-4-(2-дифторметоксифенил)-7-фтор-1,4-дигидро-2Н-3-окса-4b,9-диазафлуорен-6-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-карбоновой кислоты



Искомое соединение получали из соединения примера 7 (0,165 г, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-4-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-пиридил]пиперазин-1-карбоксилата (0,194 г, 0,5 ммоль, 1,25 экв.) по методике С. ЖХМС (ЭР+) ВУ 5,08 мин, 596,4 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 26

(1R)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



10 Искомое соединение получали из соединения примера 25 (238 мг, 0,4 ммоль), DCM (10 мл) и ТФК (трифторуксусная кислота) (10 мл) по методике D (80 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,10 (m, 1 H), 5,65 (m, 2 H), 5,56 (m, 2 H), 5,43 (m, 2 H), 5,29 (m, 1 H), 5,04 (m, 2 H), 4,80 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 2,60 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 2,18 (m, 5 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,65 мин, 496 (M+H) $^+$.

15 ПРИМЕРЫ 27-51

Приведенные ниже соединения примеров получали по методике С из указанных предшественников с использованием соответствующей бороновой кислоты или сложного боронатного эфира, которые или имеются в продаже, или их получали так, как это описано выше для получения промежуточных продуктов.

20

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
27	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[4-(метилсульфонил)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидazo[1,2-a]пирин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,61 мин, 489,2 (M+H) $^+$.

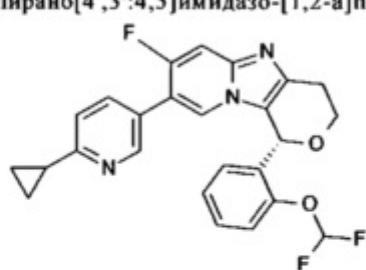
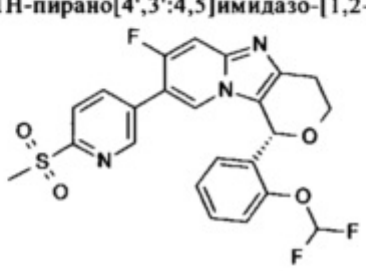
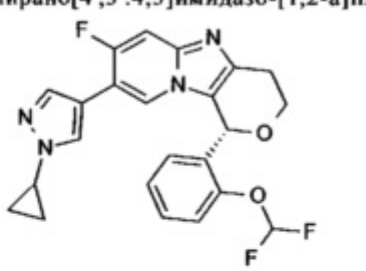
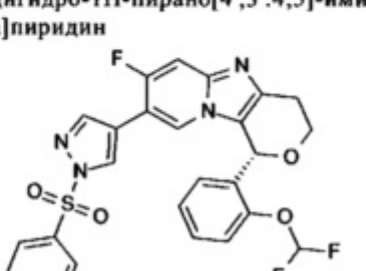
25

30

35

40

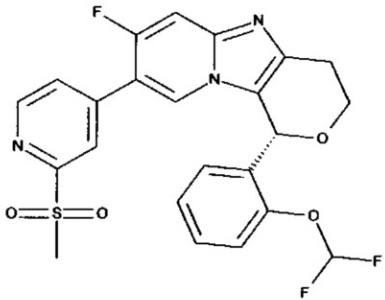
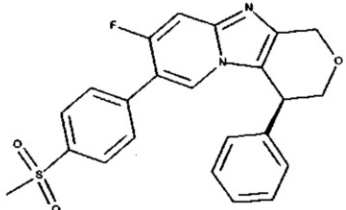
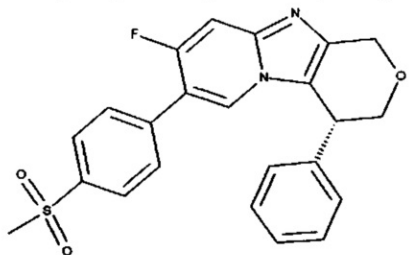
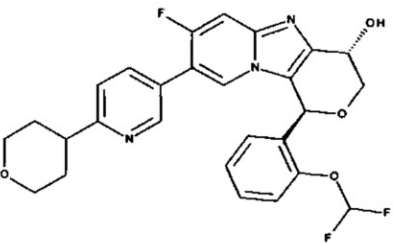
45

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
28	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-8-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-a]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,7 мин, 452,2 (M+H) ⁺ .
			
29	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-a]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,1 мин, 490 (M+H) ⁺ .
			
30	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-8-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-a]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,3 мин, 441,3 (M+H) ⁺ .
			
31	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[1-(фенилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-a]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,9 мин, 541,2 (M+H) ⁺ .
			

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
32	Соединение примера 6	Энантиомер 1: N-(4-((1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]бензил)ацетамид	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,1 мин, 482,3 (M+H) ⁺ .
33	Соединение примера 6	Энантиомер 1: трет-Бутил-5-((1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат	ЖХМС (ЭР+) ВУ 5,3 мин, 552,4 (M+H) ⁺ .
34	Соединение примера 6	Энантиомер 1: 4-((1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил]бензонитрил	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,58 мин, 436,0 (M+H) ⁺ .
35	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-(1H-пирозол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,30 мин, 401,0 (M+H) ⁺ .

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
36	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-{4-[(метилсульфонил)метил]фенил}-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,41 мин, 503,2 (M+H) ⁺ .
37	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (5-{(1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-а]пиридин-8-ил} пиридин-2-ил)метанол	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3 мин, 442,3 (M+H) ⁺ .
38	Соединение примера 3	Простой дифторметил-2-{8-[1-(фенилсульфонил)-1H-пирозол-4-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин-1-ил} фениловый эфир	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,61 мин, 523 (M+H) ⁺ .
39	Соединение примера 3	Метил-1-(5-{1-[2-(дифторметокси)-фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано-[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил} пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,50 мин, 536 (M+H) ⁺ .

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
40	Соединение примера 7	Энантиомер 2: этиловый эфир 1-(5-((4R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано-[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,62 мин, 582 (M+H) ⁺ .
41	Соединение примера 6	Энантиомер 1: Этиловый эфир 1-(5-((4S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано-[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,62 мин, 582 (M+H) ⁺ .
42	Соединение примера 103	8-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1-фенил-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 5,67 мин, 358 (M+H) ⁺ .
43	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (4S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[3-(метилсульфонил)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,97 мин, 489 (M+H) ⁺ .

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
44	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (4S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[2-(метилсульфонил)пиридин-4-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,06 мин, 490 (M+H) ⁺ .
45	Соединение примера 9	Энантиомер 1: (4S или R)-8-фтор-7-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-фенил-3,4-дигидро-1H-пирано[3',4':4,5]имидазо-[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,28 мин, 423 (M+H) ⁺ .
46	Соединение примера 10	Энантиомер 2: (4R или S)-8-фтор-7-[4-(метилсульфонил)фенил]-4-фенил-3,4-дигидро-1H-пирано[3',4':4,5]имидазо-[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,28 мин, 423 (M+H) ⁺ .
47	Соединение примера 11	Энантиомер 1: (1S,4S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ол 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,56 мин, 512 (M+H) ⁺ .

5

10

15

20

25

30

35

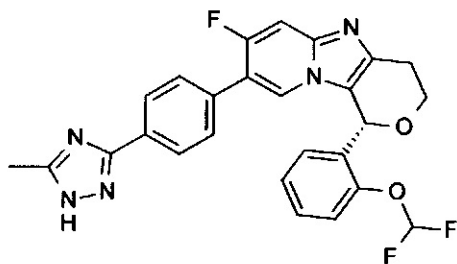
40

45

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
48	Соединение примера 12	Энантиомер 2 (1S,4R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин-4-ол	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,56 мин, 512 (M+H)+.
49	Соединение примера 6	Энантиомер 1: N-(4-((1S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-а]пиридин-8-ил}бензил)-N-метилацетамид	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,26 мин, 512,0 (M+H)+.
50	Соединение примера 6	Энантиомер 1: (1S или R)-8-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо-[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,71 мин, 453,6 (M+H)+.

ПРИМЕР 51

Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин

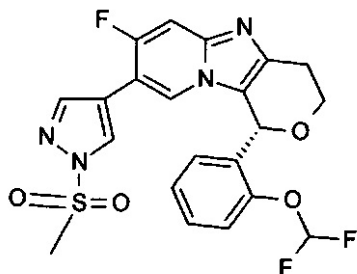


Соединение примера 34 (62 мг, 1 экв.), ацетамидингидрохлорид (1,5 экв.), бромид меди(I) (0,05 экв.) и Cs₂CO₃ (3 экв.) растворяли в DMSO (20 мл/г) и смесь нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакцию останавливали водой, смесь дважды экстрагировали с

помощью EtOAc и органические слои концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ацетонитрилом и получали искомое соединение в виде бежевого твердого вещества (7 мг, выход 10%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,94 мин, 492,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 52

Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[1-(метилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин

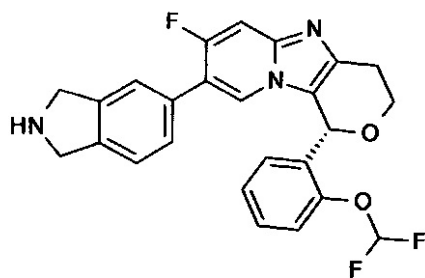


К раствору соединения примера 35 (40 мг, 1 экв.) в DCM добавляли TEA (1,5 экв.). После перемешивания при КТ в течение 5 мин добавляли метансульфонилхлорид (1,2 экв.). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин, разбавляли с помощью DCM и промывали рассолом. Органические слои концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение в виде

стеклообразного твердого вещества (15 мг, выход 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (d, J 1,8 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,45 (td, J 7,9, 1,4 Гц, 1 H), 7,41 (d, J 7,0 Гц, 1 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,20 (t, J 7,6 Гц, 1 H), 7,09 (dd, J 7,7, 1,0 Гц, 1 H), 6,72 (dd, J 76,1, 71,5 Гц, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,26 (dt, J 11,2, 4,5 Гц, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,16-3,26 (m, 1 H), 3,00 (dt, J 16,5, 3,8 Гц, 1 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,4 мин, 479,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 53

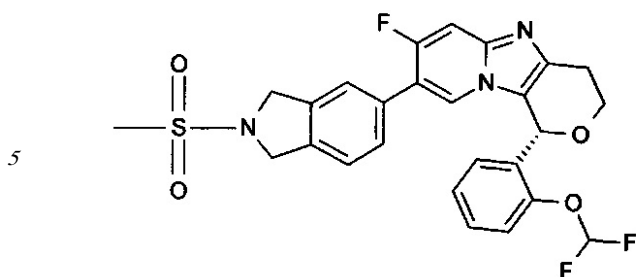
Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-8-(2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



Искомое соединение получали из соединения примера 33 (190 мг, 1 экв.) и трифторуксусной кислоты (2 мл/г) по методике D (2 мг, 1,3%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,14 мин, 452,3 (M+H)⁺

ПРИМЕР 54

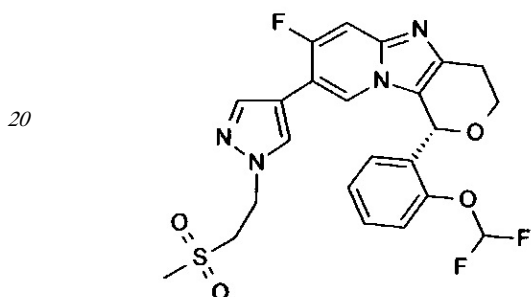
Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[2-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



10 Искомое соединение получали из соединения примера 54 (20 мг, 1 экв.) по методике, аналогичной методике получения соединения примера 52; искомое соединение получали в виде почти белого твердого вещества (2 мг, 8,5%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,5 мин, 530,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 55

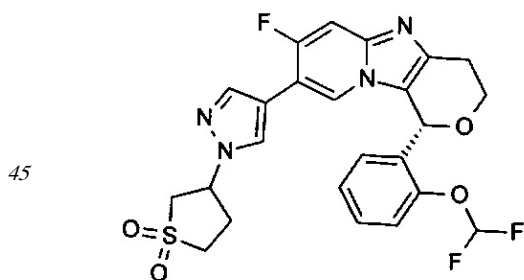
15 Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-{1-[2-(метилсульфонил)этил]-1H-пиразол-4-ил}-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]-имидазо[1,2-а]пиридин



25 К раствору соединения примера 35 и K₂CO₃ (3 экв.) в ацетонитриле (5 мл/ммоль) добавляли 1-бром-2-(метилсульфонил)этан (1,2 экв.) и смесь нагревали в закрытом сосуде при 80°C в течение 18 ч. Реакцию останавливали рассолом и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои сушили (MgSO₄) и
30 концентрировали и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (80 мг, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, J 1,9 Гц, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44 (td, J 7,4, 1,5 Гц, 1 H), 7,29-7,37 (m, 3 H), 7,19 (t, J 7,2 Гц, 1 H), 7,08 (dd, J 7,6, 1,2 Гц, 1 H), 6,73 (t, J 76,5 Гц, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,62 (t, J 6,2 Гц, 2 H), 4,24 (td, J 9,6, 4,6 Гц, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,64 (t, J 5,7 Гц, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,2
35 мин, 507,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 56

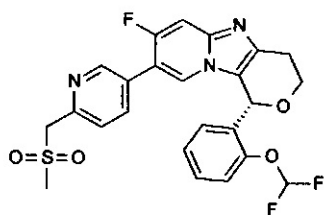
40 Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-8-[1-(1,1-диоксидотetraгидрофен-3-ил)-1H-пиразол-4-ил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



Искомое соединение получали по методике, использованной для получения соединения примера 55, но из соединения примера 35 и 3-бромтетрагидропиридин-1,1-диоксида (1,2 экв.); искомое соединение получали в виде белого твердого вещества (83 мг, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69 (d, J 1,8 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,44 (td, J 7,7, 1,4 Гц, 1 H), 7,35 (t, J 7,0 Гц, 1 H), 7,32 (d, J 11,4 Гц, 1 H), 7,19 (t, J 7,7 Гц, 1 H), 7,08 (dt, J 7,9, 1,5 Гц, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,72 (dd, J 76,5, 71,5 Гц, 1 H), 6,68 (dt, J 6,5, 2,2 Гц, 0,5 H), 5,36 (s, 1 H), 5,09 (квинтет, J 7,4 Гц, 1 H), 4,24 (dt, J 11,2, 4,6 Гц, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,56 (m, 2 H), 3,21 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,3 мин, 519,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 57

Энантиомер 1: (1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-{6-[(метилсульфонил)метил]пиридин-3-ил}-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин



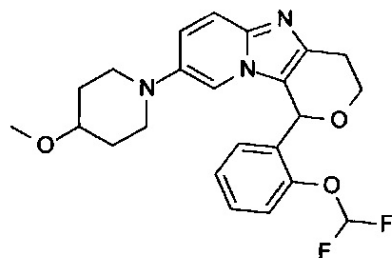
К раствору промежуточного продукта 29 (61 мг, 1 экв.) в этаноле (16 мл/г) добавляли метансульфинат натрия (4 экв.) и йодид натрия (0,1 экв.). Затем смесь нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 15 мин, концентрировали, разбавляли с помощью DCM, органический слой промывали водой, сушили (MgSO₄),

концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (100% EtOAc, затем DCM/MeOH 98/2->95/5%) и получали искомое соединение в виде белого

смолообразного вещества (21 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1 H), 7,71 (d, J 8,0 Гц, 1 H), 7,52 (d, J 8,0 Гц, 1 H), 7,44 (td, J 7,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,40 (d, J 10,8 Гц, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,19 (t, J 7,6 Гц, 1 H), 7,03 (dd, J 7,7, 1,2 Гц, 1 H), 6,67 (dd, J 76,5, 71,7 Гц, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,21 (dt, J 10,3, 4,8 Гц, 1 H), 4,03 (ddd, J 12,0, 7,7, 4,5 Гц, 1 H), 3,19 (dt, J 16,2, 5,7 Гц, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,3 мин, 504,2 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 58 (МЕТОДИКА E)

1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано [4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин

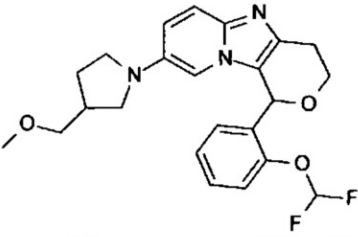
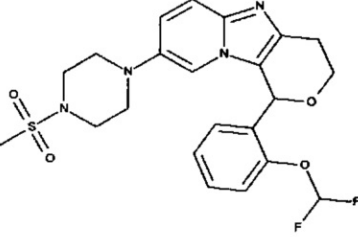
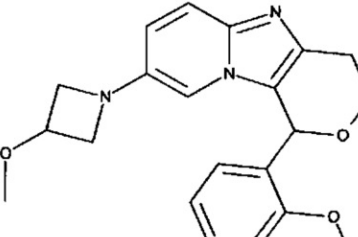
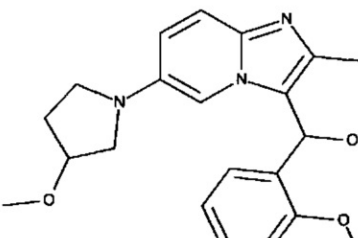


К раствору соединения примера 3 в диоксане (20 мл/ммоль) добавляли 4-метоксипиперидин (1,5 экв.), t-BuONa (2,4 экв.) и Pd₂dba₃ (0,1 экв.), Xantphos (0,2 экв.) и фторид цезия (4 экв.). Реакционную смесь дегазировали и нагревали микроволновым излучением при 120°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через фильтр с размером пор, равным 45 мкм, и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии

(DCM/метанольный раствор аммиака, 95/5) и получали чистый искомый продукт; искомое соединение получали в виде почти белого твердого пленкообразного вещества (8 мг, выход 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61 (d, J 9,8 Гц, 1 H), 7,45 (t, J 7,4 Гц, 1 H), 7,33 (d, J 8,2 Гц, 1 H), 7,20 (t, J 7,7 Гц, 1 H), 7,15 (dd, J 9,8, 1,4 Гц, 1 H), 7,06 (d, J 7,5 Гц, 1 H), 6,70 (dd, J 76,6, 71,1 Гц, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,22 (dt, J 11,0, 4,8 Гц, 1 H), 4,02 (ddd, J 11,9, 8,1, 4,6 Гц, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,31 (m, 1 H), 3,14-3,26 (m, 2 H), 2,97-3,10 (m, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 1,67 (m, 2 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,3 мин, 430,2 (M+H) $^+$.

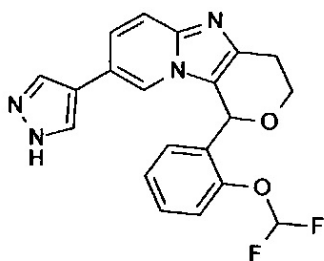
ПРИМЕРЫ 59-62

Приведенные ниже соединения примеров получали по методике Е из указанных предшественников с использованием соответствующего амина, который или имеется в продаже, или его получали так, как это описано выше для получения промежуточных продуктов.

Пример №	Предшественник	Название соединения	¹ H ЯМР/ЖХМС
59	Соединение примера 3	1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-[3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,5 мин, 430,1 (M+H) ⁺ .
			
60	Соединение примера 3	1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,97 мин, 479 (M+H) ⁺ .
			
61	Соединение примера 3	1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(3-метоксиазетидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,15 мин, 402 (M+H) ⁺ .
			
62	Соединение примера 3	1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(3-метоксипирролидин-1-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,29 мин, 416 (M+H) ⁺ .
			

ПРИМЕР 63

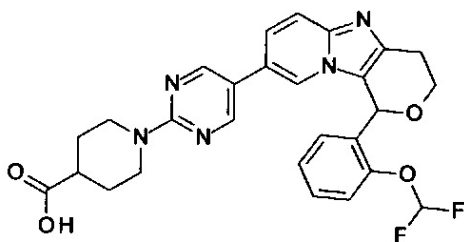
1-[2-(Дифторметокси)фенил]-8-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



К соединению примера 31 (20 мг, 1 экв.), растворенному в THF (200 мл/ммоль) добавляли TBAF (6 экв.) и смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию останавливали рассолом, смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои сушили (MgSO₄), концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой и получали искомое соединение в виде оранжевого масла (20,7 мг, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,75 (m, 3 H), 5,63 (m, 1 H), 5,55 (m, 3 H), 5,40 (m, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,7 мин, 383 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 64 (МЕТОДИКА F)

1-(5-((1-[2-(Дифторметокси)фенил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

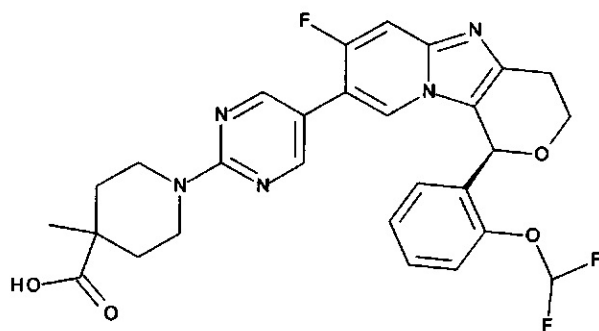


Соединение примера 39 (0,234 г, 0,44 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и воде (2 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (0,037 г, 0,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в минимальном количестве воды. Смесь обрабатывали несколькими каплями 6 М раствора HCl и образовывался осадок. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Твердое вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества (0,076 г, 33%), ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ: 12,34 (s, 1 H), 8,44 (s, 2 H), 7,66 (m, 2 H), 7,49 (m, 1 H), 7,34 (d, J 8,1 Гц, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,81 (dd, J 7,6 Гц, J 1,4 Гц, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 3,94 (t, J 5,4 Гц, 2 H), 3,08 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 1,47 (m, 2 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,86 мин, 522,1 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 65

Энантиомер 2: 1-(5-((1R или S)-1-[2-(дифторметокси)фенил]7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

5



10

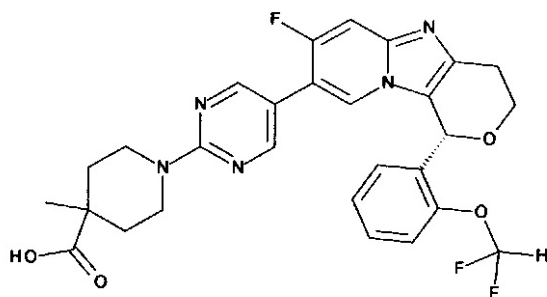
Искомое соединение получали из соединения примера 40 (0,25 г, 0,43 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (0,036 г, 0,87 ммоль) по методике F (0,12 г, 53%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,40 мин, 554,2 (M+H)+.

ПРИМЕР 66

15

Энантиомер 1: 1-(5-{(1S или R)-1-[2-(дифторметокси)фенил]7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил}пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота

20



25

Искомое соединение получали из соединения примера 41 (0,25 г, 0,43 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (0,036 г, 0,87 ммоль) по методике F (0,12 г, 53%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,40 мин, 554,2 (M+H)+.

ПРИМЕРЫ 67-98

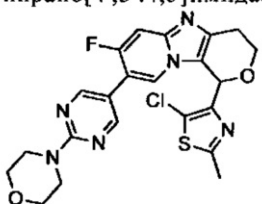
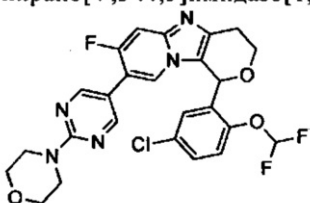
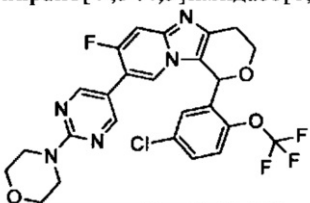
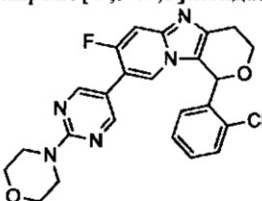
30

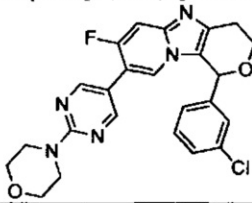
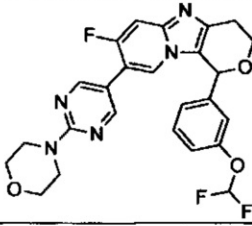
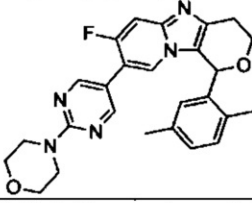
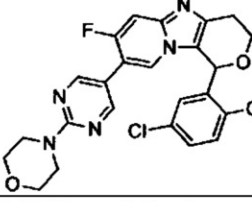
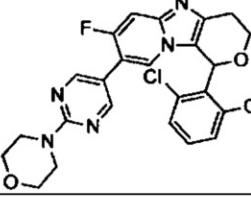
Приведенные ниже соединения примеров получали по методике A и затем по методике B из указанных предшественников с использованием соответствующего альдегида.

35

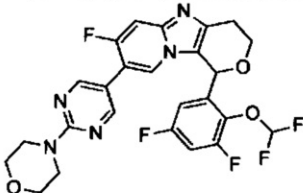
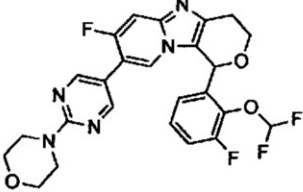
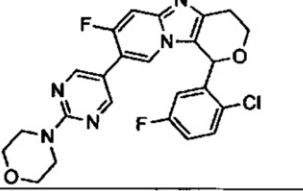
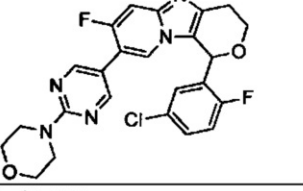
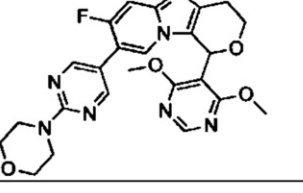
40

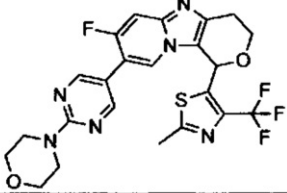
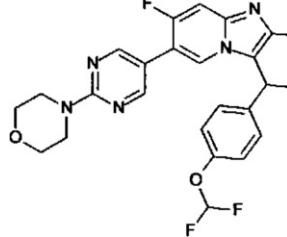
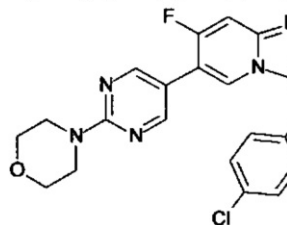
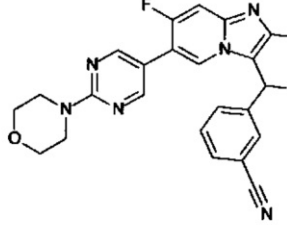
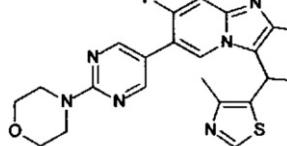
45

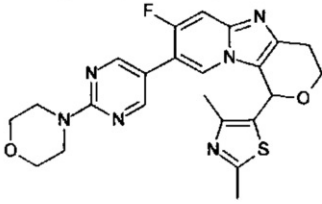
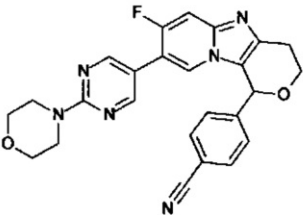
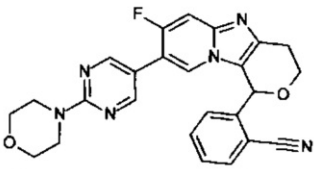
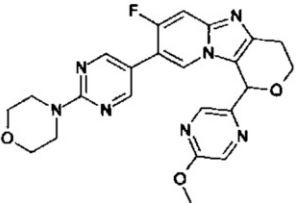
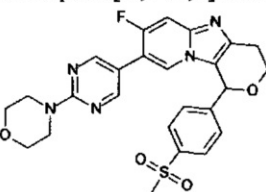
Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
67	Промежуточный продукт 22	1-(5-Хлор-2-метилтиазол-4-ил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,34 мин, 487,0 (М+Н)+.
68	Промежуточный продукт 22	1-(5-Хлор-2-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,78 мин, 532,0 (М+Н)+.
69	Промежуточный продукт 22	1-(5-Хлор-2-(трифторметокси)фенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,89 мин, 550,0 (М+Н)+.
70	Промежуточный продукт 22	1-(2-Хлорфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,62 мин, 466,0 (М+Н)+.

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
71	Промежуточный продукт 22	1-(3-Хлорфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,66 мин, 466,0 (M+H)+.
72	Промежуточный продукт 22	1-(3-(Дифторметокси)фенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,58 мин, 498,0 (M+H)+.
73	Промежуточный продукт 22	1-(2,5-Диметилфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,74 мин, 460,0 (M+H)+.
74	Промежуточный продукт 22	1-(2,5-Дихлорфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,79 мин, 500,0 (M+H)+.
75	Промежуточный продукт 22	1-(2-Хлор-6-(дифторметокси)фенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,64 мин, 532,0 (M+H)+.

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
76	Промежуточный продукт 22	7-Фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-1-(2-(трифторметокси)фенил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,80 мин, 516,0 (М+Н)+.
77	Промежуточный продукт 22	1-(2-Хлор-6-(трифторметокси)фенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,80 мин, 550,0 (М+Н)+.
78	Промежуточный продукт 22	7-Фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,74 мин, 500,0 (М+Н)+.
79	Промежуточный продукт 22	1-(2,5-бис(Дифторметокси)фенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,66 мин, 564,0 (М+Н)+.
80	Промежуточный продукт 22	1-(2-(Дифторметокси)-5-фторфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,61 мин, 516,0 (М+Н)+.

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
81	Промежуточный продукт 22	1-(2-(Дифторметокси)-3,5-дифторфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,67 мин, 534,0 (М+Н)+.
82	Промежуточный продукт 22	1-(2-(Дифторметокси)-3-фторфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,66 мин, 516,0 (М+Н)+.
83	Промежуточный продукт 22	1-(2-Хлор-5-фторфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,65 мин, 484,0 (М+Н)+.
84	Промежуточный продукт 22	1-(5-Хлор-2-фторфенил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,65 мин, 484,0 (М+Н)+.
85	Промежуточный продукт 22	1-(4,6-Диметоксипиримидин-5-ил)-7-фтор-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,18 мин, 494,0 (М+Н)+.

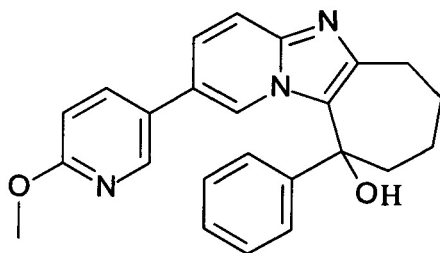
Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
86	Промежуточный продукт 22	7-Фтор-1-(2-метил-4-(трифторметил)тиазол-5-ил)-8-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,51 мин, 521,0 (M+H)+.
87	Промежуточный продукт 22	1-[4-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,60 мин, 498,0 (M+H)+.
88	Промежуточный продукт 22	1-(4-Хлорфенил)-7-фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 2,08 мин, 466,0 (M+H)+.
89	Промежуточный продукт 22	3-{7-Фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-1-ил}бензонитрил 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,38 мин, 466,0 (M+H)+.
90	Промежуточный продукт 22	7-Фтор-1-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,25 мин, 453,0 (M+H)+.

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
91	Промежуточный продукт 22	1-(2,4-Диметил-1,3-тиазол-5-ил)-7-фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,25 мин, 467,0 (М+Н)+.
92	Промежуточный продукт 22	4-{7-Фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-1-ил}бензонитрил 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,33 мин, 457,0 (М+Н)+.
93	Промежуточный продукт 22	2-{7-Фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-1-ил}бензонитрил 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,32 мин, 457,0 (М+Н)+.
94	Промежуточный продукт 22	7-Фтор-1-(5-метоксипиразин-2-ил)-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,29 мин, 464,0 (М+Н)+.
95	Промежуточный продукт 22	7-Фтор-1-[4-(метилсульфонил)фенил]-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин 	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,24 мин, 510,0 (М+Н)+.

Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
96	Промежуточный продукт 22	6-Хлор-7'-фтор-8'-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-2,3,3',4'-тетрагидроспиро[инден-1,1'-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин]	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,35 мин, 492,0 (M+H) ⁺ .
97	Промежуточный продукт 22	1-(4-Хлор-1,3-тиазол-5-ил)-7-фтор-8-[2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,35 мин, 473,0 (M+H) ⁺ .
98	Промежуточный продукт 10	8-Бром-1-(2-метоксипиридин-3-ил)-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин	ЖХМС (ЭР-) ВУ 3,72 мин, 360,2/362,2 (M+H) ⁺ .

ПРИМЕР 99

2-(6-Метоксипиридин-3-ил)-10-фенил-7,8,9,10-тетрагидро-6Н-циклогепта[4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-10-ол



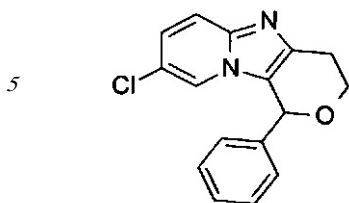
Фенилмагнийбромид (1 М раствор в THF, 650 мкл, 0,66 ммоль, 4,00 экв.) добавляли к охлажденному (0°C) раствору промежуточного продукта 24 (50 мг, 016 ммоль) в безводном THF (2 мл). После добавления температуре давали повыситься до КТ и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем смесь подщелачивали с помощью K₂CO₃ (твердый).

Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 5% MeOH в DCM) и

получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (38 мг, 60%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J 2,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J 9,2 Гц, 1H), 7,43 (dd, J 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 6H), 6,71 (d, J 8,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,06-1,74 (m, 3H), 1,70-1,48 (m, 1H).

ПРИМЕР 100

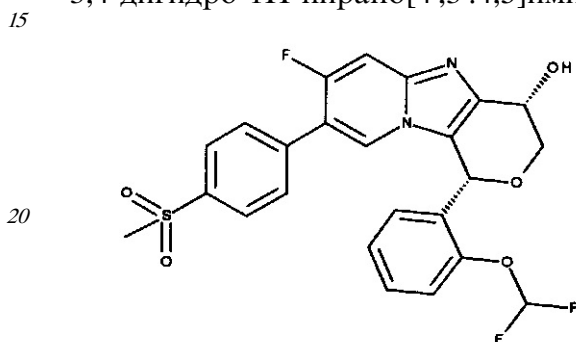
8-Хлор-1-фенил-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



Искомое соединение получали из промежуточного продукта 2 (0,200 г, 1,02 ммоль) и диметоксиметилбензола (155 мг, 1,02 ммоль) по методике В (90 мг, 78%). ЖХМС (ЭР+) 285,1/287,1 (М+Н)⁺.

ПРИМЕР 101

(1R или S,4S или R)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[4-(метилсульфонил)фенил]-3,4-дигидро-1Н-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-ол



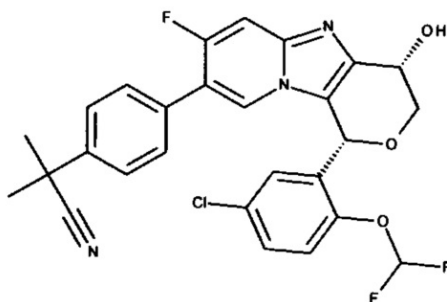
Получали раствор А из соединения примера 27 (5,07 мг, 0,0113 ммоль, 1 экв.) в 2 мл ацетонитрила и его разбавляли с помощью 8 мл воды для обеспечения концентрации, равной 0,5 мг/мл. Получали раствор В из раствора гидрата динатриевой соли D-глюкозо-6-фосфата (2,113 г, 100 мМ), В-никотинамидадениндинуклеотидфосфата (533,5 мг, 10 мМ) и 700 мкл MgCl₂·6H₂O (1 М раствор) в 69 мл фосфатного буфера (100 мМ, рН=7,4). В стеклянной пробирке 5,5 мл фосфатного буфера, 1 мл микросом мышей (20 мг/мл, самцы линии CD1, группа 1042, M1000), 1 мл раствора А, 2,5 мл раствора В, 12 мкл глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы инкубировали при набухании при 37°C в течение 30 мин. Инкубирование прекращали путем добавления 5 мл ацетонитрила и пробирку центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Искомое соединение очищали от надосадочной жидкости с помощью препаративной 2D ЖХМС и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (312 мкг, 6%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (d, J 8,0 Гц, 2 H), 7,57 (m, 5 H), 7,30 (m, 2 H), 7,07 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 5,60 (m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 3,81 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 3,67 мин, 505 (М+Н)⁺.

ПРИМЕРЫ 102-106

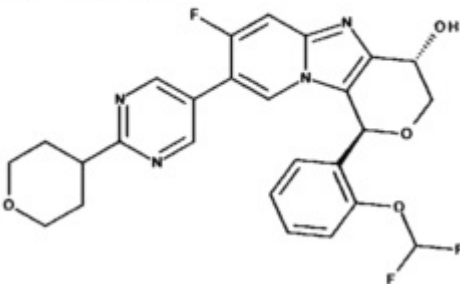
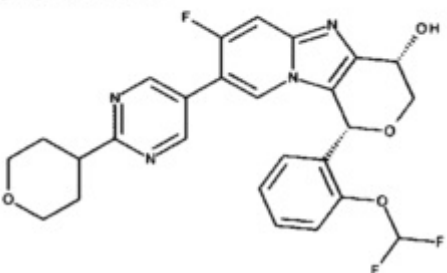
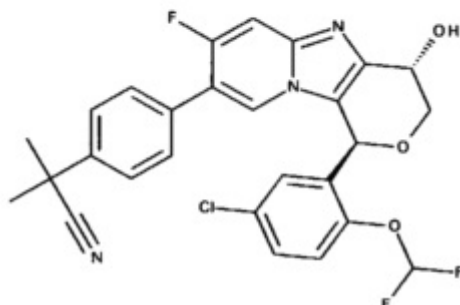
Приведенные ниже соединения примеров получали по методике С из указанных предшественников с использованием соответствующей бороновой кислоты или сложного боронатного эфира, которые или имеются в продаже, или их получали так, как это описано выше для получения промежуточных продуктов.

45

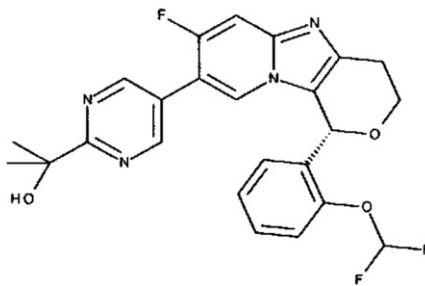
Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
102	Промежуточный продукт 30	2-(4-{{(1R,4S)-1-[5-Хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил}фенил)-2-метилпропаннитрил	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,50 мин, 528,0 (M+H) ⁺ .



Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
103	Промежуточный продукт 31	2-(4-{{(1S,4S)-1-[5-Хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил}фенил)-2-метилпропаннитрил	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,52 мин, 528,0 (M+H) ⁺ .
104	Промежуточный продукт 30	(1R,4S)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-ол	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,50 мин, 513,0 (M+H) ⁺ .
105	Промежуточный продукт 31	(1S,4S)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-4-ол	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,50 мин, 513,0 (M+H) ⁺ .

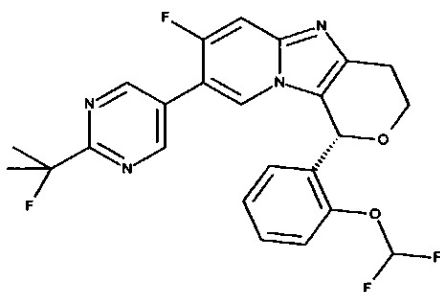


Пример №	Предшественник	Название соединения	ЖХМС
106	Соединение примера 6	2-(5-((1R)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил} пиримидин-2-ил)пропан-2-ол	ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,50 мин, 471,0 (M+H) ⁺ .



ПРИМЕР 107

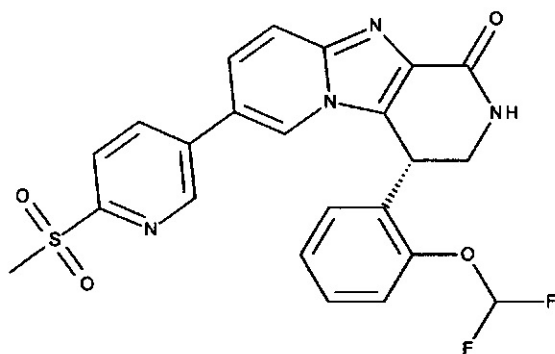
(1R)-1-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-фтор-8-[2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3,4-дигидро-1H-пирано[4',3':4,5]имидазо[1,2-а]пиридин



К раствору соединения примера 106 (308 мг, 0,655 ммоль) в 3 мл DCM при 0°C порциями добавляли дифтор(морфолино)сульфонийтетрафторборат (175 мг, 0,720 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при КТ в течение 18 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×3 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 24% EtOAc в гептане) и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (65 мг, 21%). ЖХМС (ЭР+) ВУ 4,53 мин, 473,3 (M+H)⁺.

ПРИМЕР 108

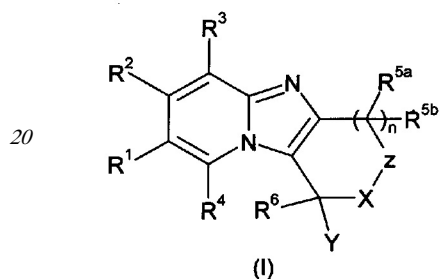
(4R или S)-4-[2-(Дифторметокси)фенил]-7-[6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидроимидазо[1,2-а:4,5-с']дипиридин-1(2H)-он и (4S или R)-4-[2-(дифторметокси)фенил]-7-[6-(метилсульфонил)пиридин-3-ил]-3,4-дигидроимидазо[1,2-а:4,5-с']дипиридин-1(2H)-он



К раствору промежуточного продукта 39 (250 мг, 0,53 ммоль) в смеси DCM (4 мл): метансульфоновая кислота (2 мл) (2:1) при 0°C порциями добавляли азид натрия (51,93 мг, 0,8 ммоль) и полученной смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в воду подщелачивали 6 н. раствором NaOH и экстрагировали с помощью DCM (50 мл×2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хиральной ВЭЖХ (20:80 MeOH:CO₂ с использованием колонки Cellulose 3) и получали соединение примера 108 в виде бледно-желтого твердого вещества ВУ 4,79 мин (8,3 мг, 7%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J 2,1 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (dd, J 8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J 9,5 Гц, 1H), 7,81 (dd, J 9,6, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,47-6,99 (m, 4H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,19-5,01 (m, 1H), 4,08 (dd, J 12,7, 5,8 Гц, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,29 (s, 3H). ЖХМС (ЭР+) ВУ 1,21 мин, 485,0 (M+H)⁺.

(57) Формула изобретения

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



в которой

n обозначает целое число, равное 1 или 2;

Y обозначает арил, тиазол, пиримидин, пирозин, где любая из этих групп необязательно может содержать один или два заместителя, выбранных из дифторметоксигруппы, трифторметоксигруппы, метила, трифторметила, метилсульфонила, галогена, метоксигруппы, циано;

X и Z независимо обозначают гетероатом, выбранный из N или O; или незамещенную линейную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

R¹ обозначает арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, выбранный из пиперидина, пиперазина, азетидина или пирролидина, гетероарил, выбранный из пиридина, пиримидина или пиразола, гетероарил(C₁-C₆)алкил, где гетероарил выбран из пиридина, пиримидина или пиразола, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, где гетероарил выбран из пиримидина и пиридина, а гетероциклоалкил выбран из морфолина, пиперазина, пиперидина, тетрагидрофурана, пирролидина, диоксидотетрагидродиофена, (C₃-C₇)циклоалкил-гетероарил-, где гетероарил выбран из пиразола и пиридина, гетероарил-арил-, выбранный из дигидроизоиндолила и триазиолила, где любая из этих групп необязательно может содержать один или два заместителя, выбранных из C₁-C₆-алкила, метоксигруппы, метокси(C₁-C₆)алкила, метилсульфонила, фенилсульфонила, ацетамида, метилкарбоксилата, трет-бутилкарбоксилата, циано, гидроксилалкила, этоксикарбонила, карбоксигруппы, метилпропаннитрила, пропанола, галоген(C₁-C₆)алкила;

R² обозначает водород, галоген, трифторметил или циано; или C₁-C₆-алкил,

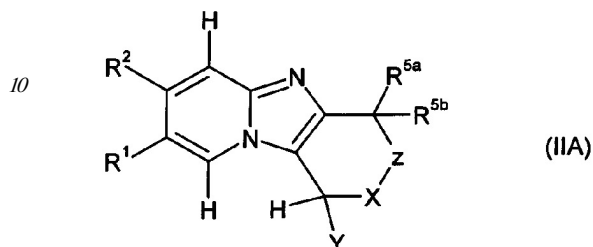
необязательно замещенный C₂-C₆-алкоксикарбонилем;

R³ и R⁴ независимо обозначают водород;

R^{5a} и R^{5b} независимо обозначают водород, гидроксигруппу; или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил; и

R⁶ независимо обозначает водород, гидроксигруппу.

2. Соединение по п. 1 формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемая соль,



15 в которой R¹ обозначает арил, C₃-C₇-гетероциклоалкил, выбранный из пиперидина, пиперазина, азетидина или пирролидина, гетероарил, выбранный из пиридина, пиримидина или пиразола, гетероарил(C₃-C₇)гетероциклоалкил-, где гетероарил выбран из пиримидина и пиридина, а гетероциклоалкил выбран из морфолина, пиперазина, 20 пиперидина, тетрагидрофурана, пирролидина, диоксидотетрагидротиофена, (C₃-C₇)циклоалкил-гетероарил-, где гетероарил выбран из пиразола и пиридина, гетероарил-арил-, выбранный из дигидроизоиндолила и триазолила, где любая из этих групп необязательно может содержать один или два заместителя, выбранных из C₁-C₆-алкила, метоксигруппы, метокси(C₁-C₆)алкила, метилсульфонила, 25 фенилсульфонила, ацетамида, метилкарбоксилата, трет-бутилкарбоксилата, циано, гидроксиалкила, этоксикарбонила, карбоксигруппы, метилпропаннитрила, пропанола, галоген(C₁-C₆)алкила;

R² обозначает водород или галоген;

30 X и Z независимо обозначают атом кислорода или незамещенную линейную C₁-C₄-алкиленовую цепь;

R^{5a} обозначает водород или гидроксигруппу; и

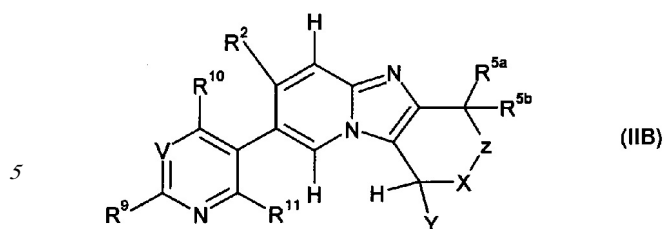
R^{5b} обозначает водород или гидроксигруппу;

35 или R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, обозначают карбонил; и

Y является таким, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1, в котором R¹ обозначает арил, гетероарил, выбранный из пиридина, пиримидина или пиразола, (C₃-C₇)циклоалкил-гетероарил-, где гетероарил 40 выбран из пиразола и пиридина, или гетероарил-арил-, выбранный из дигидроизоиндолила и триазолила, где любая из этих групп необязательно может содержать один или два заместителя, выбранных из C₁-C₆-алкила, метоксигруппы, метокси(C₁-C₆)алкила, метилсульфонила, фенилсульфонила, ацетамида, 45 метилкарбоксилата, трет-бутилкарбоксилата, циано, гидроксиалкила, этоксикарбонила, карбоксигруппы, метилпропаннитрила, пропанола, галоген(C₁-C₆)алкила.

4. Соединение по п. 2 формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемая соль,



в которой V обозначает C-R¹² или N;

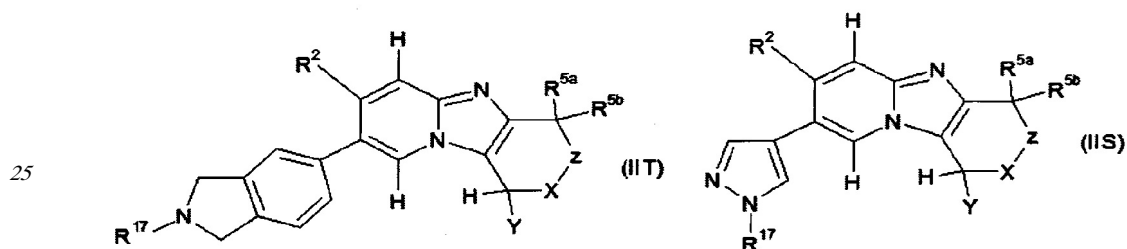
10 R⁹ обозначает водород, C₁-C₆-алкил, метоксигруппу, метокси(C₁-C₆)алкил, метилсульфонил, фенилсульфонил, ацетамид, метилкарбоксилат, трет-бутилкарбоксилат, циано, гидроксилалкил, этоксикарбонил, карбоксигруппу, метилпропаннитрил, пропанол или галоген(C₁-C₆)алкил;

15 R¹⁰ и R¹¹ независимо обозначают водород, трифторметил; или C₁-C₆-алкил или метилсульфонил;

R¹² обозначает водород или C₁-C₆-алкил; и

X, Z, Y, R², R^{5a} и R^{5b} являются такими, как определено в п. 2.

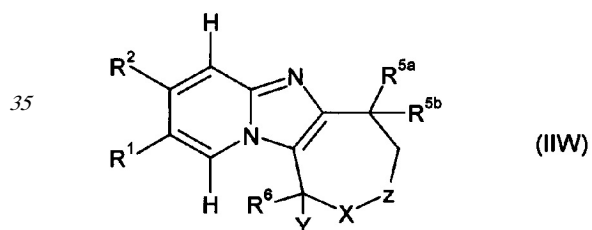
20 5. Соединение по п. 2 формулы (IIS) или (IIT) или его фармацевтически приемлемая соль,



в которой X, Z, Y, R², R^{5a}, R^{5b} являются такими, как определено в п. 2;

30 R¹⁷ независимо обозначает водород, C₁-C₆-алкил, метилсульфонил, этоксикарбонил или трифторметил.

6. Соединение по п. 1 формулы (IIW) или его фармацевтически приемлемая соль,



40 в которой X, Y, Z, R¹, R², R^{5a}, R^{5b} и R⁶ являются такими, как определено в п. 1.

7. Соединение по п. 1, в котором X обозначает атом кислорода.

8. Соединение по п. 1, в котором Z обозначает метиленовую группу.

45 9. Соединение по п. 1, в котором Y обозначает арил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из дифторметоксигруппы, трифторметоксигруппы, метила, трифторметила, метилсульфонила, галогена, метоксигруппы, циано.

10. Соединение по п. 1, в котором Y обозначает 2-дифторметоксифенил.

11. Соединение по п. 1, в котором R² обозначает водород или галоген.

12. Соединение по п. 1, в котором R^{5a} обозначает гидроксигруппу или водород.

13. Соединение по п. 1, в котором R^{5b} обозначает водород.

14. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

15. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориаза или воспалительной болезни кишечника.

16. Фармацевтическая композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении функции TNF α , содержащая соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

17. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

18. Применение соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для применения для лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориаза или воспалительной болезни кишечника.

19. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

20. Способ лечения и/или предупреждения ревматоидного артрита, псориаза или воспалительной болезни кишечника, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

30

35

40

45