

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 041908

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.12.14

(21) Номер заявки

202090241

(22) Дата подачи заявки

2018.07.30

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,7-НАФТИРИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK8/19

(31) 2017128123; 2018108178

(32) 2017.08.07; 2018.03.06

(33) RU

(43) 2020.06.25

(86) PCT/RU2018/050089

(87) WO 2019/031990 2019.02.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ  
ОБЩЕСТВО "БИОКАД" (RU)

Касаткина Мария Андреевна,  
Кожемякина Наталья Владимировна,  
Кушакова Анна Сергеевна,  
Максименко Елена Александровна,  
Мишина Мария Сергеевна, Рехарский  
Михаил Владимирович, Честнова  
Анна Юрьевна, Яковлев Павел  
Андреевич, Морозов Дмитрий  
Валентинович (RU)

(72) Изобретатель:

Миндич Алексей Леонидович,  
Горбунова Светлана Леонидовна,  
Попкова Александра Владимировна  
(RU), Шеховцов Артем Евгеньевич  
(BY), Алафинов Андрей Иванович,  
Алешунин Павел Александрович,  
Евдокимов Антон Александрович,  
Завьялов Кирилл Вадимович,

(74) Представитель:

Мельчаева О.А. (RU)

(56) WO-A1-2017094026

WO-A1-2017100201

WO-A1-2015014768

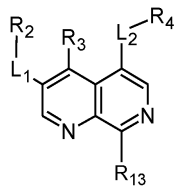
US-A1-20070049615

US-A1-20100069381

WO-A2-2012174312

WO-A1-2017040993

(57) Изобретение относится к новым соединениям формулы I.5a



I.5a,

или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомеру, которые обладают свойствами ингибитора CDK8/19, к фармацевтической композиции, содержащей данные соединения, и их применению в качестве фармацевтических препаратов для лечения заболеваний или нарушений.

B1

041908

041908

B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам CDK8/19, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и к применению таких соединений или таких композиций для лечения заболеваний или нарушений.

### Уровень техники

CDK8, наряду с близко связанной с ней по структурным и функциональным характеристикам изоформой CDK19, является онкогенной киназой, регулирующей транскрипцию (Xu, W. & Ji, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, *J. Genet. Genomics* 38, 439-452; Galbraith, M. D., et al. (2010) CDK8: a positive regulator of transcription, *Transcription*. 1, 4-12; Firestein, R. & Hahn, W. C. (2009) Revving the Throttle on an oncogene: CDK8 takes the driver seat, *Cancer Res* 69, 7899-7901). В противоположность более известным членам семейства CDK (таким как CDK1, CDK2 и CDK4/6), CDK8 не играет роли в регуляции клеточного цикла, однако нокаут по гену CDK8 в эмбриональных стволовых клетках приводит к остановке развития эмбриона (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, *Cancer Res.* 72, 2129-2139) ввиду своей важной роли в формировании фенотипа плюрипотентных стволовых клеток (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, *Nature* 455, 547-551). Следует отметить, что блокирование CDK8 не подавляет рост нормальных клеток (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, *Cancer Res.* 72, 2129-2139, Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109). Роль CDK8 в канцерогенезе связана с его уникальной функцией в качестве регулятора нескольких транскрипционных факторов (Xu, W. & Ji, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, *J. Genet. Genomics* 38, 439-452). Высокая экспрессия CDK8 была выявлена при раке толстой кишки (Firestein, R., et al. (2010) CDK8 expression in 470 colorectal cancers in relation to beta-catenin activation, other molecular alterations and patient survival, *Int. J. Cancer* 126, 2863-2873), меланоме (Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109), при этом, при указанных видах рака повышенная экспрессия CDK8 наблюдается в ~ 50% случаев; подобная ситуация наблюдается и при раке молочной железы (Broude E., et al. (2015) Expression of CDK8 and CDK8-interacting genes as potential biomarkers in breast cancer, *Curr. Cancer Drug Targets*, 15(8), 739-749). Повышенную экспрессию CDK8 связывают с неблагоприятным прогнозом при раке толстой кишки (Gyorffy, B., et al. (2010) An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients, *Breast Cancer Res. Treat.* 123, 725-731).

Известные механизмы, ассоциированные с CDK8 при раке, включают положительное регулирование пути катенина Wnt/[бета] (Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109; Alarcon, C, et al. (2009) Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways, *Cell* 139, 757- 769), транскрипцию, индуцированную фактором роста NF-kB (DiDonato, J. A., et al. (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer, *Immunol. Rev.* 246, 379-400) и сигнальный путь TGF-бета (Acharya, S., et al. (2012) A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis, *Cell* 150, 165-178). Было также показано, что CDK8 может поддерживать плюрипотентный фенотип эмбриональных стволовых клеток, и что он может ассоциироваться с фенотипом стволовых клеток рака (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, *Nature* 455, 547-551). Химиотерапевтические препараты, вызывающие повреждения ДНК, индуцируют ФНО- $\alpha$ , активатор фактора транскрипции NFkB (Fabian et al. (2005) A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, *Nat. Biotechnol.* 23, 329-336), в эндотелиальных клетках и в других стромальных элементах микроокружения опухоли. Стромальный ФНО- $\alpha$  действует на опухолевые клетки, где он индуцирует NFkB-опосредованную выработку цитокинов CXCL1 и CXCL2, способствующих выживанию и росту опухолевых клеток. CXCL 1/2 привлекают миелоидные клетки к опухоли путем связывания с рецептором CXCR2 на поверхности миелоидных клеток. Миелоидные клетки затем секретируют небольшие кальций-связывающие белки S 100A8 и A9, которые связаны с процессами хронического воспаления и опухолевого роста. S 100A8/9 действуют на опухолевые клетки, способствуя как их метастазированию, так и выживаемости на фоне химиотерапии (Huang, et al. (2012) MED12 Controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF-P receptor signaling, *Cell* 151, 937-950).

В настоящее время представляется актуальным поиск новых соединений, ингибирующих циклинзависимые протеинкиназы CDK8/19.

### Описание изобретения

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

"Алкил" означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1 - 12 атомами углерода в цепи, более предпочтительно с 1-6 атомами углерода в цепи. "Разветвленная" означает, что алкильная цепь имеет один или несколько "низших алкильных" заместителей. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-

бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, н-гексил. Алкил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными.

"Циклоалкил" означает полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее 3-10 атомов углерода в цикле. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, моноциклические группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, бициклические группы, такие как бициклогептил или бициклооктил. Циклоалкил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными.

"Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, антраил и прочие. Арил может иметь заместители циклической системы, которые могут быть одинаковыми или разными. Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом.

"Алкилокси" или "Алкокси" означает алкил-О- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Примеры алкокси групп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси и н-бутокси.

"Аминогруппа" означает R'R"N- группу, замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями R' и R".

"Алкилсульфонил" (-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил) означает "алкил", определение которого приведено выше, присоединенный к соответствующему фрагменту молекулы через сульфонильную группу -SO<sub>2</sub>-. Примеры алкилсульфонилов, включают, но не ограничиваются ими, метилсульфонил, этилсульфонил и т.д.

"Нижний алкил" означает линейный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода.

"Гало" или "Галоген" (Hal) означает фтор, хлор, бром и йод.

"Гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" означает моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 11 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как азот, кислород, сера. Гетероцикл может быть конденсирован с арилом или гетероарилом. Гетероцикл может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероцикле могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Гетероцикл может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азетидин, пирролиндин, пиперидин, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан, пиперазин, морфолин и др.

"Гетероарил" означают ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 11 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или несколько атомов углерода замещены на гетероатом, такой как азот, сера или кислород. Атом азота, находящийся в гетероариле, может быть окислен до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями гетероариллов являются пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изооксазол, изотиазол, тетразол, оксазол, тиазол, пиразол, фуразан, триазол, 1,2,4-тиадиазол, хиноксалин, фталязинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[2,1-b]тиазол, бензофуразан, индолил, азаиндолил, бензимидазол, бензотиазенил, хинолинил, имидазол, пиразол, тиенопиридил, хинолинил, нафтиридинил, тиенопиридинил, пирролопиридинил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуропирролил и др.

"Частично ненасыщенный" означает кольцевую систему, которая включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" относится к кольцам, имеющим множество сайтов для насыщения, но не включает арильные и гетероарильные системы, как они определены выше.

Термин "оксо", используемый в настоящем документе, относится к радикалу =O.

"Заместитель" означает химический радикал, который присоединяется к молекулярному остову (скэффолду, фрагменту).

"Сольват" означает молекулярный комплекс соединения по настоящему изобретению, включая его фармацевтически приемлемые соли, с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы, обычно используемые в фармацевтике, которые известны как безвредные для реципиента, например, воду, этанол, этиленгликоль и подобные. Другие растворители можно использовать как промежуточные сольваты в получении более желательных сольватов, такие как метанол, метил-трет-бутиловый эфир, этилацетат, метилацетат, (S)-пропиленгликоль, (R)-пропиленгликоль, 1,4-бутандиол и подобные.

Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Сольваты и/или гидраты предпочтительно существуют в кристаллической форме.

Термин "связь", "химическая связь" или "одинарная связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя группировками (группами, фрагментами), если два атома, соединенные связью, рассматриваются как часть более крупной субструктуры.

Термин "хиральный" относится к молекулам, обладающим свойством быть несовместимыми со

своим зеркальным отображением, тогда как термин "ахиральный" относится к молекулам, обладающим свойством быть совместимыми со своим зеркальным отображением.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав и одинаковое строение, но отличаются пространственным расположением атомов или групп. Стереоизомеры могут включать в себя геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры.

"Диастереомер" относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности, и такие молекулы не являются зеркальными отображениями друг друга. Диастереомеры имеют разные физические свойства, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства и реакционную способность. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методик высокого разрешения, таких как электрофорез и хроматография.

Термин "энантиомеры" относится к двум стереоизомерам соединения, которые представляют собой зеркальные отображения друг друга, которые невозможно совместить в пространстве.

Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимолярной смеси двух энантиомеров, не обладающей оптической активностью. Энантиомеры можно выделить по отдельности из рацемической смеси методом хирального разделения, например, таким как сверхкритическая жидкостная хроматография (SFC).

Соединения по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и ввиду этого существовать в разных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по изобретению, включая, но не ограничиваясь этим, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры, а также их смеси, такие как рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального(ых) центра(ов) используют префиксы R и S. Конкретный стереоизомер также может быть определен как энантиомер, и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью.

Термин "атропоизомеры" относится к соединениям, обладающим пространственной изомерией, вызванной отсутствием вращения вокруг простой связи, например, в дифенилах, динафтилах и прочих.

Термин "защитная группа" относится к группам, которые применяются для блокирования реакционной способности функциональных групп, таких как аминоксигруппы, карбоксильной группы или гидроксигруппы. Примерами, без ограничения, защитных групп являются трет-бутоксикарбонил (Boc), бензильноксикарбонил (Cbz), 2-(триметилсилил)этокси)ацетат (SEM), триалкилсилил, алкил(диарил)силил или алкил.

Термин "эксципиент" используется в данном документе для описания любого ингредиента, отличающегося от соединения(ий) по данному изобретению.

"Фармацевтическая композиция" обозначает композицию, включающую в себя соединение согласно изобретению и, по крайней мере, один эксципиент. Эксципиент может быть выбран из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты и им подобные. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пиллолы, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли,

имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает относительно нетоксичные соли соединения, заявленного в настоящем изобретении. Соли соединений, предусмотренных настоящим документом, могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, fumarаты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные; соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и алюминия, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе природных замещенных аминов, циклических аминов, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексилламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). В качестве аминокислот могут быть использованы аминокислоты - лизин, орнитин и аргинин.

"Лекарственное средство (препарат)" - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и др. готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

"Лечить", "лечение" и "терапия" относятся к методу смягчения или устранения биологического расстройства и/или по меньшей мере одного из сопутствующих ему симптомов. Термин "облегчить" болезнь, заболевание или состояние, означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения симптомов заболевания, расстройства или состояния. Кроме того, содержащиеся в данном документе ссылки на "лечение" включают ссылки на лечебную, паллиативную и профилактическую терапию.

В одном аспекте субъект лечения или пациент является млекопитающим, предпочтительно человеческим субъектом.

Вышеупомянутый субъект может быть мужского или женского пола любого возраста.

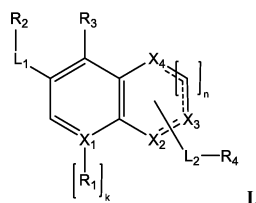
Термин "нарушение" означает любое состояние, которое можно улучшить в результате лечения по настоящему изобретению. В определение данного термина входят хронические и острые нарушения или заболевания, включающие в себя патологические состояния, которые вызывают предрасположенность млекопитающего к возникновению данного нарушения. Неограничивающие примеры подлежащих лечению заболеваний включают в себя онкологические заболевания, в частности рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак яичника, метастатический рак яичника, рак желудка, метастатический рак желудка, рак эндометрия, слюнной железы, легкого, почки, ободочной кишки, колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак щитовидной железы, поджелудочной железы, предстательной железы или мочевого пузыря; гематоонкологические заболевания, лейкозы, острый миелоидный лейкоз и лимфоидные злокачественные новообразования; нейронные, глиальные, астроцитальные, гипоталамусные и другие гранулярные, макрофаговые, эпителиальные, стромальные и бластоцельные нарушения; воспалительные, ангиогенные и иммунологические нарушения.

"Терапевтически эффективным количеством" считается количество вводимого в процессе лечения терапевтического агента, которое избавит в определенной степени от одного или нескольких симптомов заболевания, по поводу которого проводится лечение.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения, если контекстом не предусмотрено иное, слова "иметь", "включать" и "содержать" или их вариации, такие как "имеет", "имеющий", "включает", "включающий", "содержит" или "содержащий", следует понимать, как включение указанного целого или группы целых, но не исключение любого другого целого или группы целых.

#### Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где X<sub>1</sub> представляет собой N, C, CH;

X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> каждый независимо представляет собой C(H)<sub>m</sub>, NH, N, CR<sub>13</sub>, CHR<sub>13</sub>;

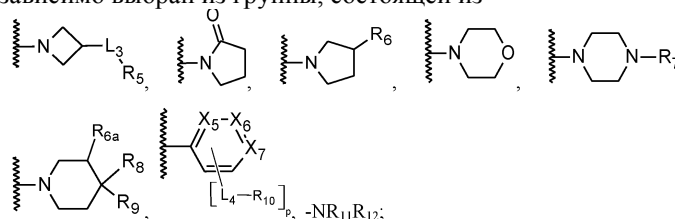
L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> каждый независимо представляет собой химическую связь, -C(R<sub>6b</sub>)<sub>2</sub>-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NR<sub>19</sub>)-;

$n, k$  каждый независимо выбран из 0, 1;

$m$  представляет собой 0, 1, 2;

$R_1, R_3, R_{13}$  каждый независимо представляет собой H, Hal, циано,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $NH_2$ ;

$R_2, R_4$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из



$C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями  $R_{14}$ ;

$X_5, X_6, X_7$  каждый независимо представляет собой C, CH, N;

$L_3, L_4$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-NR_{7a}-$ ,  $-C(=NH)-$ ;

$p=0, 1, 2, 3, 4$ ;

$R_5$  представляет собой H; Hal; циано;  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $NR_{15}R_{16}$ ; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ;

$R_6, R_{6a}, R_{6b}$  каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;

$R_7, R_{7a}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_8, R_9$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $-C(O)-NR_{21}R_{22}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-OR_{20}$ ; или

$R_8$  и  $R_9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное  $R_8$  и  $R_9$ , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_1$ - $C_6$  алкила;

$R_{10}$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal,  $C_1$ - $C_6$  алкила, гидрокси, циано,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $-NR_{23}R_{24}$ ; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алкилами;  $-S(O)_2-C_1-C_6$  алкила;

$R_{11}, R_{12}$  каждый независимо представляет собой H;  $C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный гидрокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилом,  $-NR_{23a}R_{24a}$ ;  $C_1$ - $C_6$  алкокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_{14}$  каждый независимо представляет собой Hal,  $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_{17}, R_{18}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

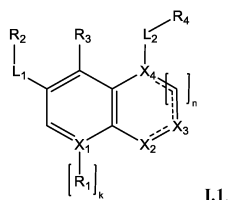
----- каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где  $R_3$  каждый независимо представляет собой H, Hal.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где  $L_1, L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NH)-$ .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.1:



где  $X_4$  представляет собой  $C(H)_m, N$ ;

$m$  представляет собой 0, 1;

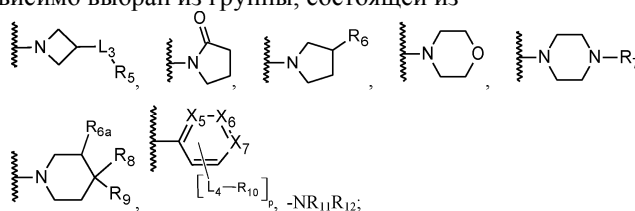
$X_1$  представляет собой N, C, CH;

$X_2, X_3$  каждый независимо представляет собой  $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR_{13}$ ;

$L_1, L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(R_{6b})_2-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NR_{19})-$ ;

$n, k$  каждый независимо выбран из 0, 1;

$R_1, R_3, R_{13}$  каждый независимо представляет собой H, Hal, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $NH_2$ ;  
 $R_2, R_4$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из



$C_1-C_6$  алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями  $R_{14}$ ;

$X_5, X_6, X_7$  каждый независимо представляет собой C, CH, N;

$L_3, L_4$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-NR_{7a}-$ ,  $-C(=NH)-$ ;

$p=0, 1, 2, 3, 4$ ;

$R_5$  представляет собой H; Hal; циано;  $C_1-C_6$  алкил;  $C_1-C_6$  алкилокси;  $C_1-C_6$  алкилокси  $C_1-C_6$  алкил;  $NR_{15}R_{16}$ ; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ;

$R_6, R_{6a}, R_{6b}$  каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкилокси;

$R_7, R_{7a}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил;

$R_8, R_9$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил,  $-C(O)-NR_{21}R_{22}$ ,  $-CN-$ ,  $-C(O)-OR_{20}$  или

$R_8$  и  $R_9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное  $R_8$  и  $R_9$ , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксогруппы,  $C_1-C_6$  алкила;

$R_{10}$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal,  $C_1-C_6$  алкила, гидрокси, циано,  $C_1-C_6$  алкилокси,  $C_1-C_6$  алкилокси  $C_1-C_6$  алкила,  $-NR_{23}R_{24}$ ; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими  $C_1-C_6$  алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими  $C_1-C_6$  алкилами;  $-S(O)_2-C_1-C_6$  алкила;

$R_{11}, R_{12}$  каждый независимо представляет собой H;  $C_1-C_6$  алкил, незамещенный или замещенный гидрокси,  $C_3-C_6$  циклоалкилом,  $-NR_{23a}R_{24a}$ ;  $C_1-C_6$  алкокси  $C_1-C_6$  алкил;  $C_3-C_6$  циклоалкил;

$R_{14}$  каждый независимо представляет собой Hal,  $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ,  $C_1-C_6$  алкокси;  $R_{15}, R_{16}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{23a}, R_{24a}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил;

$R_{17}, R_{18}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси;

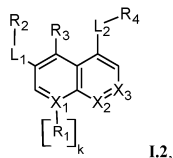
==== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.1, где  $R_3$  каждый независимо представляет собой H, Hal.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.1, где  $L_1, L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NH)-$ .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.2:



где  $X_1$  представляет собой C, CH, N;

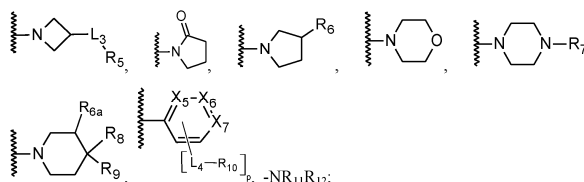
$X_1, X_3$  каждый независимо представляет собой N,  $CR_{13}$ ;

$L_1, L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(R_{6b})_2-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NR_{19})-$ ;

$k$  представляет собой 0, 1;

$R_1, R_3, R_{13}$  каждый независимо представляет собой H, Hal, циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $NH_2$ ;

$R_2, R_4$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из



$C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями  $R_{14}$ ,  
 $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$  каждый независимо представляет собой  $C$ ,  $CH$ ,  $N$ ;  
 $L_3$ ,  $L_4$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-$   
 $NR_{7a}$ ,  $-C(=NH)-$ ;

$P=0, 1, 2, 3, 4$ ;

$R_5$  представляет собой  $H$ ;  $Hal$ ; циано;  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  
 $NR_{15}R_{16}$ ; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гете-  
роатомами, выбранными из  $N$  и/или  $O$ , незамещенный или замещенный одним или несколькими замест-  
ителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ;

$R_6$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_{6b}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $Hal$ , гидроксид,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;

$R_7$ ,  $R_{7a}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_8$ ,  $R_9$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $-C(O)-NR_{21}R_{22}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-OR_{20}$  или

$R_8$  и  $R_9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероцик-  
лическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое  
кольцо, образованное  $R_8$  и  $R_9$ , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, вы-  
бранными из оксогруппы,  $C_1$ - $C_6$  алкила;

$R_{10}$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из  $H$ ,  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила, гидроксид, циано,  
 $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $-NR_{23}R_{24}$ ; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатома-  
ми, выбранными из  $N$ ,  $O$  и/или  $S$ , незамещенный или замещенный одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алкила-  
ми; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из  $N$ ,  $O$  и/или  $S$ , незамещенный или за-  
мещенный одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алкилами;  $-S(O)_2-C_1-C_6$  алкил;

$R_{11}$ ,  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ;  $C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный  
гидроксид,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилом,  $-NR_{23a}R_{24a}$ ;  $C_1$ - $C_6$  алкокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

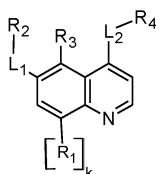
$R_{14}$  каждый независимо представляет собой  $Hal$ ,  $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ;

$R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{23a}$ ,  $R_{24a}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_{17}$ ,  $R_{18}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил; арил, незамещенный или замещен-  
ный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ -  
 $C_6$  алкилокси;

$R_{19}$ ,  $R_{20}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил.

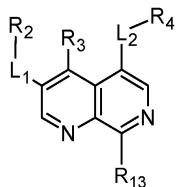
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы  
I.4:



I.4,

где  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $k$  имеют вышеуказанное значение.

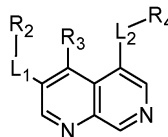
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы  
I.5a:



I.5a,

где  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13}$  имеют вышеуказанное значение.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.5

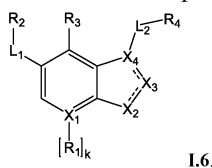


I.5,

где  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  имеют вышеуказанное значение.



В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.6



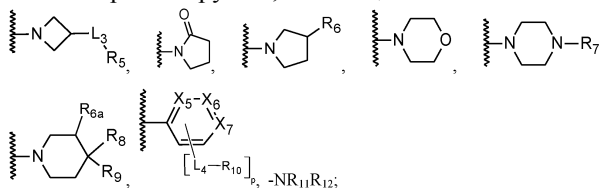
где  $X_2, X_3$  каждый независимо представляет собой  $C(H)_m$ ,  $NH$ ,  $N$ ,  $CR_{13}$ ,  $CHR_{13}$ ;  
 $X_1, X_4$  каждый независимо представляет собой  $C$ ,  $CH$ ,  $N$ ;  
 $L_1, L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(R_{6b})_2-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NR_{19})-$ ;

$k$  представляет собой 0, 1;

$m$  представляет собой 1, 2;

$R_1, R_3, R_{13}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $Hal$ , циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $NH_2$ ;

$R_2, R_4$  каждый независимо выбран из группы, состоящей из



$C_1-C_6$  алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями  $R_{14}$ ,

$X_5, X_6, X_7$  каждый независимо представляет собой  $C$ ,  $CH$ ,  $N$ ;

$L_3, L_4$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-NR_{7a}-$ ,  $-C(=NH)-$ ;

$P=0, 1, 2, 3, 4$ ;

$R_5$  представляет собой  $H$ ;  $Hal$ ; циано;  $C_1-C_6$  алкил;  $C_1-C_6$  алкилокси;  $C_1-C_6$  алкилокси  $C_1-C_6$  алкил;  $NR_{15}R_{16}$ ; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из  $N$  и/или  $O$ , незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ;

$R_6, R_{6a}, R_{6b}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $Hal$ , гидрокси,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкилокси;

$R_7, R_{7a}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкил;

$R_8, R_9$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $-C(O)-NR_{21}R_{22}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-OR_{20}$ ; или

$R_8$  и  $R_9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное  $R_8$  и  $R_9$ , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы,  $C_1-C_6$  алкила;

$R_{10}$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из  $H$ ,  $Hal$ ,  $C_1-C_6$  алкила, гидрокси, циано,  $C_1-C_6$  алкилокси,  $C_1-C_6$  алкилокси  $C_1-C_6$  алкила,  $-NR_{23}R_{24}$ ; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из  $N$ ,  $O$  и/или  $S$ , незамещенный или замещенный одним или несколькими  $C_1-C_6$  алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из  $N$ ,  $O$  и/или  $S$ , незамещенный или замещенный одним или несколькими  $C_1-C_6$  алкилами;  $-S(O)_2-C_1-C_6$  алкил;

$R_{11}, R_{12}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ;  $C_1-C_6$  алкил, незамещенный или замещенный гидрокси,  $C_3-C_6$  циклоалкилом,  $-NR_{23a}R_{24a}$ ;  $C_1-C_6$  алкокси  $C_1-C_6$  алкил;  $C_3-C_6$  циклоалкил;

$R_{14}$  каждый независимо представляет собой  $Hal$ ,  $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ,  $C_1-C_6$  алкокси;

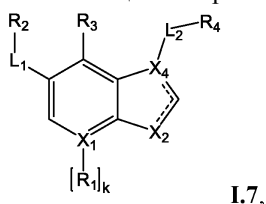
$R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкил;

$R_{17}, R_{18}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкилокси;

$R_{19}, R_{20}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1-C_6$  алкил;

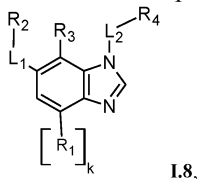
----- каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.7



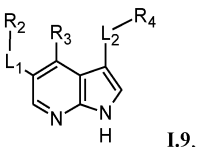
где  $X_1, X_2, X_4, L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}, k$   
----- имеют вышеуказанное значение.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.8



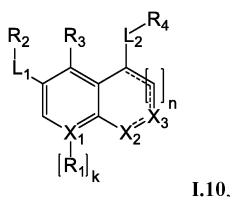
где L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> имеют вышеуказанное значение.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I.9



где L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> имеют вышеуказанное значение.

I.10 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы



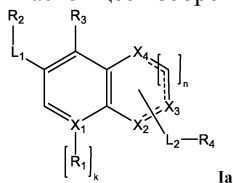
где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, n, k имеют вышеуказанное значение.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, I.1-I.10, где R<sub>5</sub> представляет собой H; Hal; циано; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>; арил, представляющий собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, представляющий собой 4-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пирролидинил, 1-пиперазинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, I.1-I.10, где R<sub>10</sub> каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, гидроксид, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, представляющий собой 4-морфолинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, 1-пиперазинил, незамещенного или замещенного одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, представляющего собой триофенил, имидазолил, пиразолил, незамещенного или замещенного одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилами; -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила.

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где X<sub>1</sub> представляет собой N, C, CH;

X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> каждый независимо представляет собой C(H)<sub>m</sub>, NH, N, CR<sub>13</sub>;

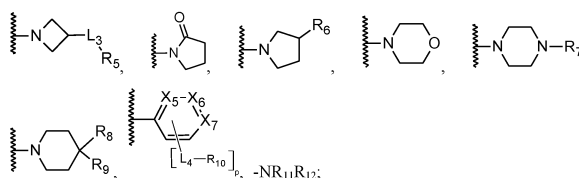
L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> каждый независимо представляет собой химическую связь, -C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-, -O-, -C(O)-, -NH-, -C(=NR<sub>19</sub>)-;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

m представляет собой 0, 1, 2;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>13</sub> каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> каждый независимо выбран из группы, состоящей из



$C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями  $R_{14}$ ,  
 $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$  каждый независимо представляет собой  $C$ ,  $CH$ ,  $N$ ;  
 $L_3$ ,  $L_4$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(O)-$   
 $NR_{7-}$ ,  $-C(=NH)-$ ;

$p=0, 1, 2, 3, 4$ ;

$R_5$  представляет собой  $H$ ;  $Hal$ ; циано;  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  
 $NR_{15}R_{16}$ ; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гете-  
роатомами, выбранными из  $N$  и/или  $O$ , незамещенный или замещенный одним или несколькими замест-  
ителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $NR_{15}R_{16}$ ;

$R_6$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $Hal$ , гидрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;

$R_7$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_8$ ,  $R_9$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $-C(O)-NR_{21}R_{22}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)-OR_{20}$ ; или

$R_8$  и  $R_9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероцик-  
лическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое  
кольцо, образованное  $R_8$  и  $R_9$ , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, вы-  
бранными из оксо группы,  $C_1$ - $C_6$  алкила;

$R_{10}$  каждый независимо выбирают из группы, состоящей из  $H$ ,  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила, гидрокси, циано,  
 $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $-NR_{23}R_{24}$ ; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатома-  
ми, выбранными из  $N$ ,  $O$  и/или  $S$ , незамещенного или замещенного одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алки-  
лами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из  $N$ ,  $O$  и/или  $S$ , незамещенного или  
замещенного одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алкилами;  $-S(O)_2-C_1-C_6$  алкила;

$R_{11}$ ,  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ -  
 $C_6$  алкил;

$R_{14}$  каждый независимо представляет собой  $Hal$ ,  $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ;

$R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_{17}$ ,  $R_{18}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил; арил, незамещенный или замещен-  
ный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $Hal$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ -  
 $C_6$  алкилокси;  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

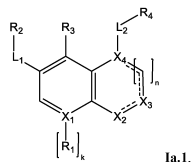
----- каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$Hal$  представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia,  
где  $R_1$ ,  $R_3$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $Hal$ .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia,  
где  $L_1$ ,  $L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NH)-$ .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы  
Ia.1



где  $X_4$  представляет собой  $C(H)_m$ ,  $NH$ ,  $N$ ;

$m$  представляет собой 0, 1;

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{13,n}$ ,  $k$ ,

----- имеют вышеуказанное значение.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы  
Ia.1, где  $R_1$ ,  $R_3$  каждый независимо представляет собой  $H$ ,  $Hal$ .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы  
Ia.1, где  $L_1$ ,  $L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ ,  $-C(=NH)-$ .

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в виде и/или их можно  
применять в виде фармацевтически приемлемых солей. Типы фармацевтически приемлемых солей  
включают следующие, но не ограничены ими: соли кислот, образованные при взаимодействии соедине-  
ния в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической кислотой, такой как  
соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, метафосфорная кислоты и т.п.; или с органи-  
ческой кислотой, такой как уксусная, пропионовая, капроновая, циклопентанпропионовая, гликолевая,

пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, яблочная, малеиновая, фумаровая, трифторуксусная, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная, коричневая, миндальная кислоты, метансульфокислота, этансульфокислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтандисульфокислота, бензолсульфокислота, толуолсульфокислота, 2-нафталинсульфокислота, 4-метилбисцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 4,4'-метилен-бис-3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, третбутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, глутаминовая, гидроксинафтольная, салициловая, стеариновая, муконовая кислоты и т.п.; соли оснований, образованные при взаимодействии соединения в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым неорганическим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла или аммония, или с органическим основанием. Катионы фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, натрий, калий, литий, магний, кальций, железо, цинк, медь, марганец, алюминий; примеры органических оснований включают, но не ограничиваются ими, первичный, вторичный или третичный амин (например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин), замещенный амин, в том числе природный замещенный амин (например, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, холин), циклический амин, дициклогексиламин, прокаин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, гидрабамина, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурин, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин.

Соответствующие противоионы фармацевтически приемлемых солей можно исследовать и идентифицировать с использованием различных методов, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: ионнообменную хроматографию, ионную хроматографию, капиллярный электрофорез, индукционное связывание плазмы, атомно-абсорбционную спектроскопию, масс-спектрометрию или любую их комбинацию.

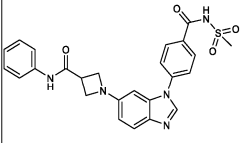
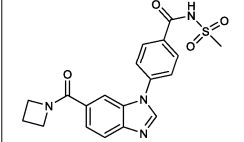
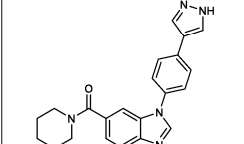
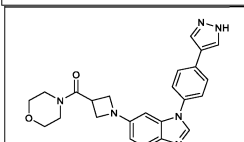
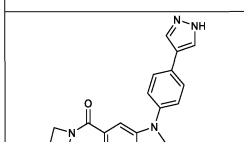
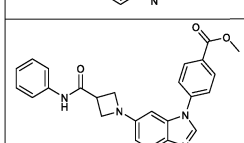
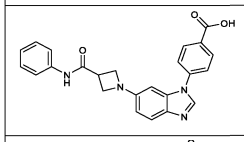
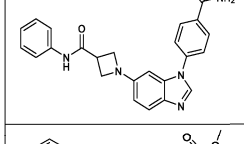
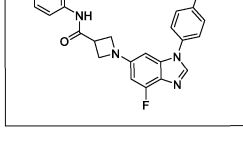
Соли восстанавливают с применением по меньшей мере одной из следующих методик: фильтрация, осаждение с осадителем с последующей фильтрацией, выпариванием растворителя или в случае водных растворов лиофилизацией. Следует понимать, что упоминание фармацевтически приемлемой соли включает формы аддитивной соли растворителем или их кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются в случае, если растворителем является вода, а алкоголяты образуются в случае, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем патенте, могут быть легко получены или образованы в способах, описанных в настоящем изобретении. Кроме того, соединения, предусмотренные настоящим изобретением, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах. В целом, сольватированные формы рассматриваются как эквивалент несольватированных форм при описании соединений и способов, предусмотренных настоящим изобретением.

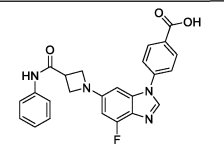
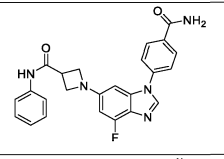
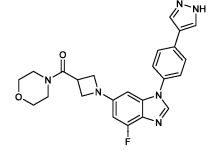
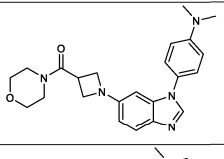
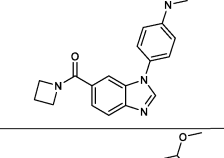
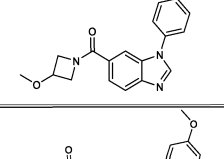
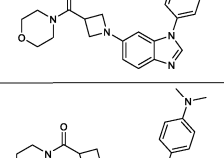
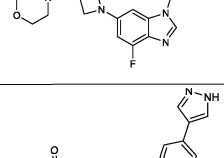
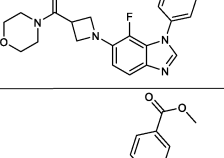
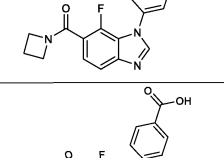
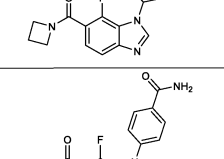
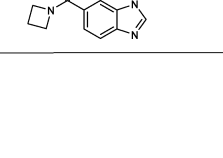
Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть представлены в различных формах, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: бесструктурные формы, молотые формы и наночастицы. Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения включают кристаллические формы, также известные как полиморфы. Полиморфы включают кристаллы с различной структурой одинакового элементного состава соединения. Полиморфы, как правило, имеют различный характер рентгеновской дифракции, различные инфракрасные спектры, температуру плавления, различную плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для рекристаллизации, степень кристаллизации и температура хранения, могут обуславливать доминирование одной кристаллической формы.

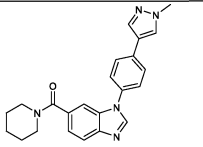
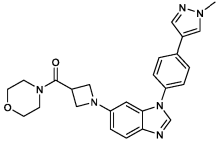
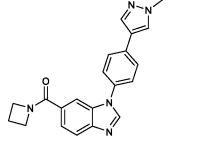
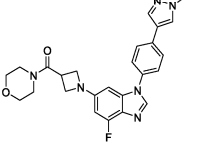
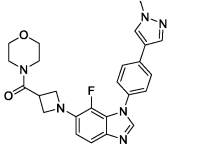
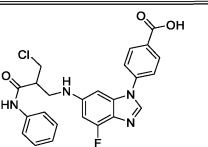
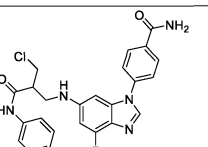
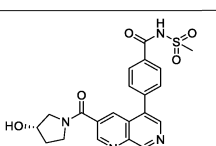
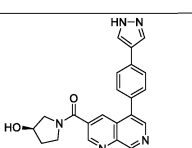
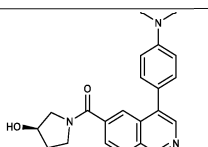
Скрининг и определение характеристик фармацевтически приемлемых солей, полиморфов и/или сольватов можно осуществлять рядом методов, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: термический анализ, рентгено-дифракционный метод, спектроскопию, сорбцию пара и микроскопию. Термические методы анализа направлены на исследование термохимического разложения или термофизических процессов, включая, но не ограничиваясь, полиморфные переходы, и такие методы применяют для анализа связи между полиморфными формами, определения потери в массе, для нахождения температуры стеклования или исследования совместимости с наполнителем. Такие способы включают, без ограничения, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), модулирующую дифференциальную сканирующую калориметрию (МДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), термогравиметрический и инфракрасный анализ (ТГ/ИК). Кристаллографические методы включают перечисленные, но не ограничиваются ими: монокристаллические и порошковые дифрактометры и синхротронные источники. Различные используемые спектроскопические методы включают перечисленные, но не ограничены ими: определение спектра Рамана (комбинационного рассеяния), FTIR, UVIS и ЯМР (жидкого и твердого состояния). Различные методы микроскопии включают перечисленные, но не ограничены ими: микроскопию в поляризованном свете, сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) с рентгеновским анализом методом энергетической дисперсии (EDX), сканирующую электронную микроскопию в режиме естественной среды с EDX (в атмосфере газа или водяного пара), ИК-микроскопию и микроскопию комбинационного рассеяния.

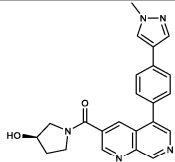
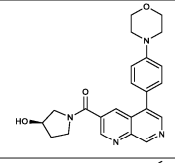
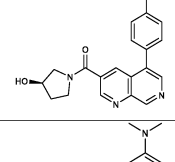
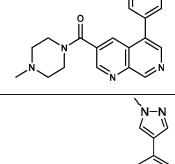
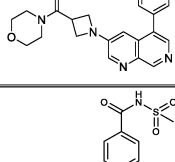
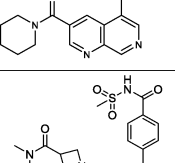
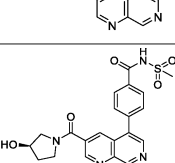
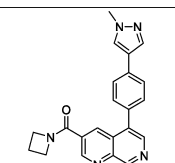
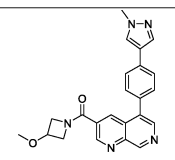

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранно-

му из группы, включающей в себя:

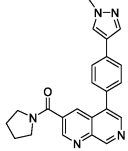
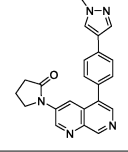
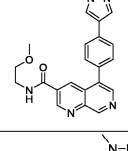
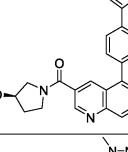
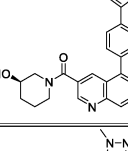
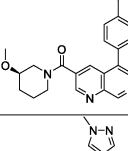
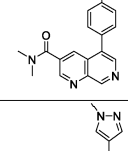
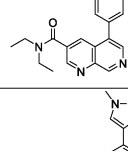
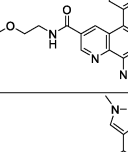
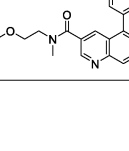
Формула	Название	Шифр
	1-(1-(4-(Метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)- <i>N</i> -фенилазетидин-3-карбоксамид	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-1</b>
	4-(6-Азетидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил)бензамид	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-2</b>
	(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-3</b>
	(1-(1-(4-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-4</b>
	(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)(азетидин-1-ил)метанон	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-5</b>
	Метил-4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-ил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензоат	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-6E</b>
	4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-ил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензойная кислота	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-6A</b>
	1-(1-(4-Карбамоилфенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)- <i>N</i> -фенилазетидин-3-карбоксамид	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-6</b>
	Метил-4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-ил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензоат	<b>B</b> CD-CDK8- <b>1-7E</b>

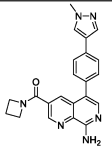
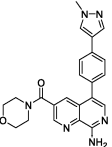
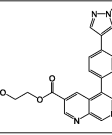
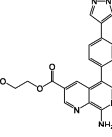
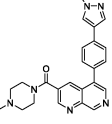
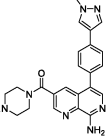
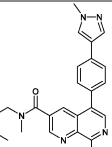
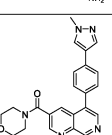
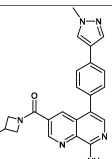
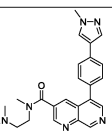
	4-(6-(3-(4-(4-((1-фенилазетидин-3-ил)карбамоил)фенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензойная кислота	<b>BCD-CDK8-1-7A</b>
	1-(1-(4-(4-((1-Карбамоилфенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)- <i>N</i> -фенилазетидин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-1-7</b>
	(1-(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-8</b>
	(1-(1-(4-(Диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-9</b>
	Азетидин-1-ил-(1-(4-(диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-1-10</b>
	(3-Метоксиазетидин-1-ил)(1-(4-метоксифенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-1-11</b>
	(1-(1-(4-(4-Метоксифенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-12</b>
	(1-(1-(4-(Диметиламино)фенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-13</b>
	(1-(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-14</b>
	Метил-4-(6-(азетидин-1-карбонил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензоат	<b>BCD-CDK8-1-15E</b>
	4-(6-(Азетидин-1-карбонил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензойная кислота	<b>BCD-CDK8-1-15A</b>
	4-(6-(Азетидин-1-карбонил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-1-15</b>

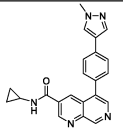
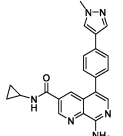
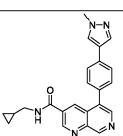
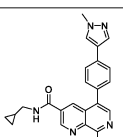
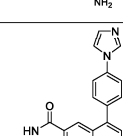
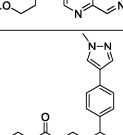
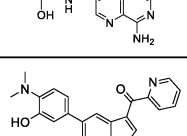
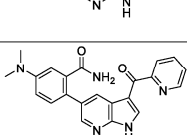
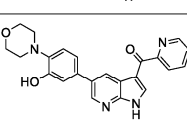
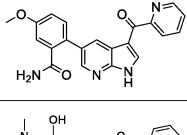
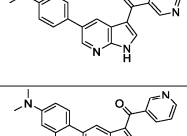
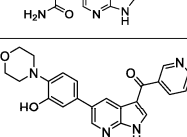
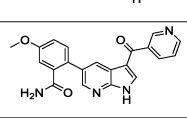

	(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-1-16</b>
	(1-(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-17</b>
	Азетидин-1-ил(1-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-1-18</b>
	(1-(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-19</b>
	(1-(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-1-20</b>
	4-(6-(2-(Хлорометил)-3-оксо-3-(фениламино)пропил)амино)-4-фторо-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-1-21A</b>
	4-(6-(2-(Хлорметил)-3-оксо-3-(фениламино)пропил)амино)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[ <i>d</i> ]имидазол-1-ил)бензойная кислота	<b>BCD-CDK8-1-21</b>
	( <i>S</i> )-4-(3-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)- <i>N</i> -(метансульфонил)бензамид	<b>BCD-CDK8-3-1</b>
	( <i>R</i> )-5-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-2</b>
	( <i>R</i> )-5-(4-(диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-3</b>

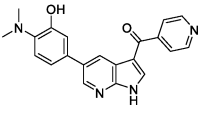
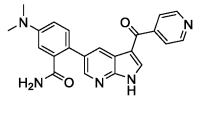
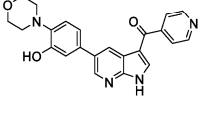
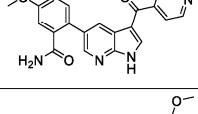
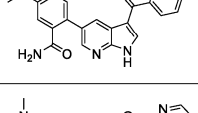
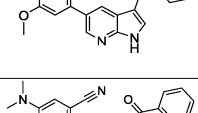
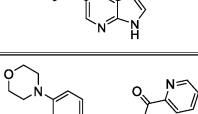
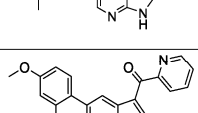
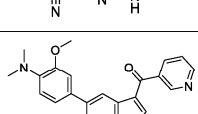
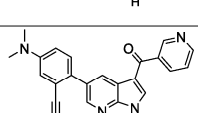
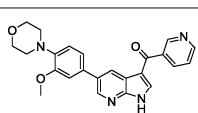
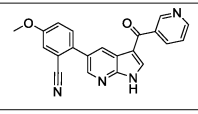
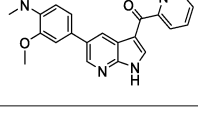

	( <i>R</i> )-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-4</b>
	( <i>R</i> )-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-морфолинофенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-5</b>
	( <i>R</i> )-(3-гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-метоксифенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-6</b>
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-8</b>
	(1-(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-3-9</b>
	<i>N</i> -(Метилсульфонил)-4-(3-(пиперидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-3-11</b>
	<i>N,N</i> -Диметил-1-(5-(4-(метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-12</b>
	( <i>R</i> )-4-(3-(3-Гидрокси пирролидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)- <i>N</i> -(метансульфонил)бензамид	<b>BCD-CDK8-3-13</b>
	Азетидин-1-ил-(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-14</b>
	(3-Метоксиазетидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-15</b>

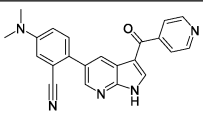
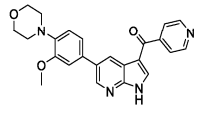
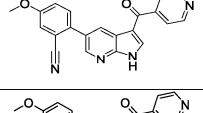
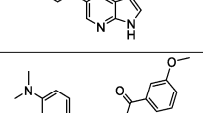
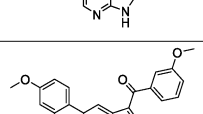
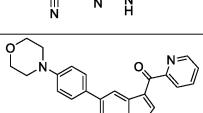
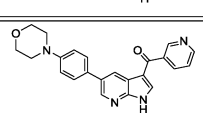
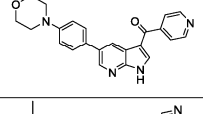
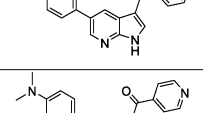
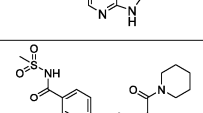
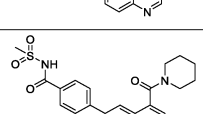
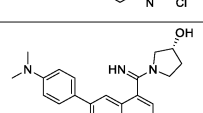




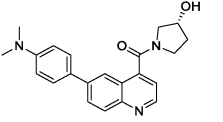
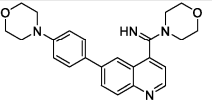
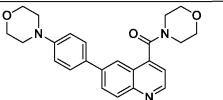
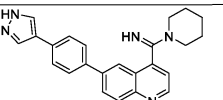
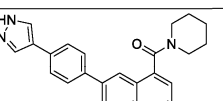
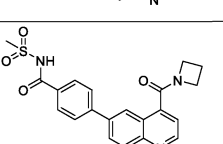
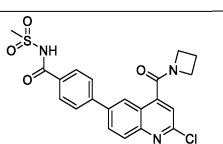
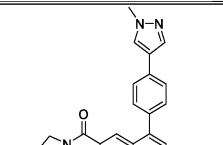
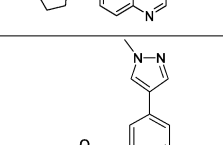
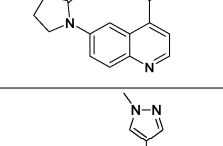
	(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-16</b>
	(1-(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)пирролидин-2-он	<b>BCD-CDK8-3-17</b>
	<i>N</i> -(2-Метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-18</b>
	( <i>R</i> )-3-(Метоксипирролидин-1-ил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-19</b>
	( <i>R</i> )-3-Гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-20</b>
	( <i>R</i> )-3-(Метоксипиперидин-1-ил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-21</b>
	<i>N,N</i> -Метил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-22</b>
	<i>N,N</i> -Диэтил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-23</b>
	8-Амино- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-24</b>
	<i>N</i> -(2-Метоксиэтил)- <i>N</i> -метил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-25</b>

	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-26</b>
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-3-27</b>
	2-Метоксиэтил-5-[4-(метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил]-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат	<b>BCD-CDK8-3-28</b>
	2-Метоксиэтил-8-амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат	<b>BCD-CDK8-3-29</b>
	(4-Метилпиперазин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-30</b>
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-3-31</b>
	8-Амино- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)- <i>N</i> -метил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-32</b>
	(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон	<b>BCD-CDK8-3-33</b>
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-метоксиазетидин)метанон	<b>BCD-CDK8-3-34</b>
	<i>N</i> -(2-(Диметиламино)этил)- <i>N</i> -метил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-35</b>

	<i>N</i> -Циклопропил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-37</b>
	8-Амино- <i>N</i> -циклопропил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-38</b>
	<i>N</i> -(Циклопропилметил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-39</b>
	8-Амино- <i>N</i> -(циклопропилметил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-40</b>
	5-(4(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)фенил)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1,7-нафтиридин-3-ил)карбоксамид	<b>BCD-CDK8-3-41</b>
	8-Амино- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбамид	<b>BCD-CDK8-3-42</b>
	(5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-1</b>
	5-(Диметиламино)-2-(3-пиколиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-4-2</b>
	(5-(3-Гидрокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-3</b>
	5-Метокси-2-(3-пиколиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-4-4</b>
	(5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-5</b>
	5-(Диметиламино)-2-(3-никотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-4-6</b>
	(5-(3-Гидрокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-7</b>
	5-Метокси-2-(3-никотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-4-8</b>

	(5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-9</b>
	5-(Диметиламино)-2-(3-изоникотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-4-10</b>
	(5-(3-Гидрокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-11</b>
	2-(3-Изоникотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)-5-метоксибензамид	<b>BCD-CDK8-4-12</b>
	5-Метокси-2-(3-(3-метоксибензоил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-4-13</b>
	(5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-21</b>
	5-(Диметиламино)-2-(3-пиколиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-22</b>
	(5-(3-Метокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-23</b>
	5-Метокси-2-(3-пиколиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-24</b>
	(5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-25</b>
	5-(Диметиламино)-2-(3-никотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-26</b>
	(5-(3-Метокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-27</b>
	5-Метокси-2-(3-никотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)бензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-28</b>
	(5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-29</b>

	5-(Диметиламино)-2-(3-изоникотиноил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил) бензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-30</b>
	(5-(3-Метокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил) (пиридин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-31</b>
	2-(3-Изоникотиноил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил)-5-метоксибензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-32</b>
	(5-(4-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-33</b>
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(3-метоксифенил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-34</b>
	5-Метокси-2-(3-(3-метоксибензоил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-5-ил) бензонитрил	<b>BCD-CDK8-4-35</b>
	(5-(4-Морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил) (пиридин-2-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-36</b>
	(5-(4-Морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-37</b>
	(5-(4-Морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил) (пиридин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-38</b>
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-3-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-39</b>
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-4-40</b>
	<i>N</i> -(Метилсульфонил)-4-(4-(пиперидин-1-карбонил)хинолин-6-ил)бензамид	<b>BCD-CDK8-5-1</b>
	4-(4-(Пиперидин-1-карбонил)-2-хлорхинолин-6-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил) бензамид	<b>BCD-CDK8-5-1Cl</b>
	( <i>R</i> )-1-((6-(4-(Диметиламино)фенил)хинолин-4-ил)(имино)метил)пирролидин-3-ол	<b>BCD-CDK8-5-2i</b>

	( <i>R</i> )-6-(4-(Диметиламино)фенил)хинолин-4-ил(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-5-2</b>
	Морфолино(6-(4-морфолинофенил)хинолин-4-ил)метанимин	<b>BCD-CDK8-5-3i</b>
	Морфолино(6-(4-морфолинофенил)хинолин-4-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-5-3</b>
	(6-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанимин	<b>BCD-CDK8-5-4i</b>
	(6-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-5-4</b>
	4-(4-(Азетидин-1-карбонил)хинолин-6-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил)бензамид	<b>BCD-CDK8-5-5</b>
	4-(4-(Азетидин-1-карбонил)-2-хлорхинолин-6-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил)бензамид	<b>BCD-CDK8-5-5Cl</b>
	(4-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-ил)(пирролидин-1-ил)метанон	<b>BCD-CDK8-6-12</b>
	1-(4-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-ил)пирролидин-2-он	<b>BCD-CDK8-6-13</b>
	<i>N</i> -(2-Метоксиэтил)-4-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-карбоксамид	<b>BCD-CDK8-6-14</b>

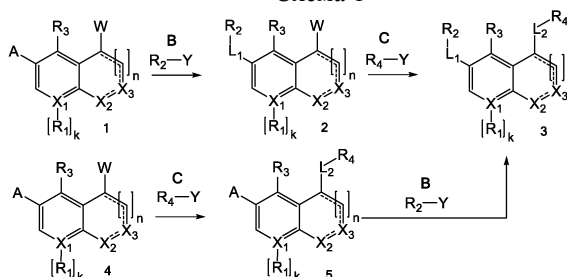
Соединения и процессы по настоящему изобретению будут лучше поняты в совокупности со следующими схемами синтеза, которые демонстрируют способы, с помощью которых могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Исходные продукты могут быть получены из коммерческих источников или получены с помощью общепринятых способов из уровня техники, известных среднему специалисту. Среднему специалисту будет также очевидно, что стадии выборочного введения защиты и снятия защиты, так же как порядок проведения указанных стадий, могут быть осуществлены в различной очередности, в зависимости от природы заместителей, для успешного завершения синтеза, представленного ниже.

Сокращения, используемые в настоящем описании, включая приведенные в иллюстративных схемах и последующих примерах хорошо известны среднему специалисту. Некоторые из сокращений используют как следующие:

диметилсульфоксид - ДМСО

(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафталин - BINAP  
 4-метилбензолсульфокислота - PTSA  
 4-диметиламинопиридин - DMAP  
 N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид - EDC·HCl  
 1-гидроксibenзотриазол гидрат - HOBt  
 диизопропилэтиламин - DIPEA  
 N,N-диметилформамид - ДМФА  
 тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) - Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 тетрагидрофуран - ТГФ  
 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил - Xrphos  
 метил-трет-бутиловый эфир - МТБЭ  
 дифенилфосфорил азид - DPPA  
 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид - SEMCl.  
 Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 1.

Схема 1



где X<sub>1</sub>, X<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой C(H)<sub>m</sub>, N, NH;  
 X<sub>2</sub> каждый независимо представляет собой C, CH, N;  
 L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> каждый независимо представляет собой химическую связь, -C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>-, -O-, -C(O)-, -NH-,  
 -C(=NR<sub>19</sub>)-;

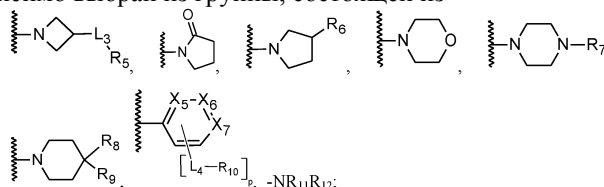
n представляет собой 0, 1;

k представляет собой 0, 1;

m представляет собой 1, 2;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> каждый независимо выбран из группы, состоящей из



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R<sub>14</sub>;

X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L<sub>3</sub>, L<sub>4</sub> каждый независимо представляет собой химическую связь, -C(O)-, -O-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C(O)-  
 NR<sub>7</sub>-, -C(=NH)-;

P=0, 1, 2, 3, 4;

R<sub>5</sub> представляет собой H; Hal; циано; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;  
 NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из  
 группы, состоящей из Hal, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гете-  
 роатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими замест-  
 телями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>;

R<sub>6</sub> каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси;

R<sub>7</sub> каждый независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> каждый независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(O)-NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>, -CN, -C(O)-OR<sub>20</sub>; или

R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероцик-  
 лическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое  
 кольцо, образованное R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub>, может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, вы-  
 бранными из оксо группы, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила;

R<sub>10</sub> каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, гидрокси, циано,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилокси C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатома-  
 ми, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила-  
 ми; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или за-  
 мещенный одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилами; -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

$R_{11}$ ,  $R_{12}$  каждый независимо представляет собой H, гидроксигруппу,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_{14}$  каждый независимо представляет собой Hal,  $-C(O)NR_{17}R_{18}$ ;

$R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_{17}$ ,  $R_{18}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;

$R_{19}$ ,  $R_{20}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

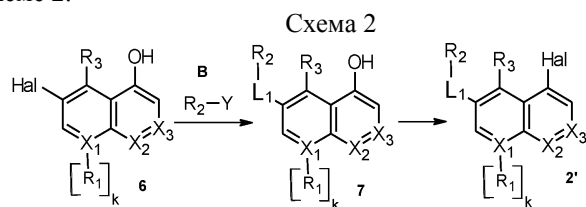
Y каждый независимо представляет собой H, Hal,  $NH_2$ , OH,  $-B(OH)_2$ ,  $-CON(Me)-OMe$ ,  $-C(O)Cl$ ;

A, W представляет собой H, Hal, CN,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)Cl$ .

В случае, когда в исходных реагентах, промежуточных соединениях присутствуют группы OH, NH, они могут быть защищены (2-(триметилсилил)этокси)метилацетальной, триалкилсилильной или алкил(диарил)силильной защитными группами.

Взаимодействие между соединением 1 и соединением В с образованием соединения 2 может быть осуществлено по реакциям: Сузуки между арилгалогенидом 1 и арилбороновой кислотой В в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $A=Hal$ ,  $Y=-B(OH)_2$ ); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 1 и амином В в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $A=Hal$ ,  $Y=H$ ); между карбоновой кислотой 1 и амином В по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ( $A=COOH$ ,  $Y=H$ ); между хлорангидридом карбоновой кислоты 1 и амином В по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ( $A=C(O)Cl$ ,  $Y=H$ ). Синтез соединения 3 из соединения 2 и соединения С может быть осуществлён с помощью реакций: Сузуки между арилгалогенидом 2 и арилбороновой кислотой С в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $W=Hal$ ,  $Y=-B(OH)_2$ ); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 2 и амином С в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $W=Hal$ ,  $Y=H$ ); между карбоновой кислотой 2 и амином С по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ( $W=COOH$ ,  $Y=H$ ); между хлорангидридом карбоновой кислоты 2 и амином С по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ( $W=C(O)Cl$ ,  $Y=H$ ); между карбонитрилом 2 и амином С по методологии получения амидинов с использованием магнийорганических реагентов ( $W=CN$ ,  $Y=H$ ). Синтез соединения 5 из соединения 4 и соединения С может быть осуществлён с помощью реакций: Сузуки между арилгалогенидом 4 и арилбороновой кислотой С в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $W=Hal$ ,  $Y=-B(OH)_2$ ); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 4 и амином С в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $W=Hal$ ,  $Y=H$ ); между карбоновой кислотой 4 и амином С по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ( $W=COOH$ ,  $Y=H$ ); между хлорангидридом карбоновой кислоты 4 и амином С по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ( $W=C(O)Cl$ ,  $Y=H$ ); между карбонитрилом 4 и амином С по методологии получения амидинов с использованием магнийорганических реагентов ( $W=CN$ ,  $Y=H$ ); между соединением 4 и хлорангидридом С по реакции ацилирования ( $W=H$ ,  $Y=C(O)Cl$ ); между арилгалогенидом 4 и амидом Вайнреба С по реакции Гриньяра ( $W=Hal$ ,  $Y=C(O)N(Me)-OMe$ ). Взаимодействие между соединением 5 и соединением В с образованием соединения 3 может быть осуществлено по реакциям: Сузуки между арилгалогенидом 5 и арилбороновой кислотой В в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $A=Hal$ ,  $Y=-B(OH)_2$ ); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 5 и амином В в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $A=Hal$ ,  $Y=H$ ); между карбоновой кислотой 5 и амином В по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ( $A=COOH$ ,  $Y=H$ ); между хлорангидридом карбоновой кислоты 5 и амином В по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ( $A=C(O)Cl$ ,  $Y=H$ ).

Соединение 2' является вариантом соединения 2, где W представляет собой галоген,  $n=1$ , и может быть получено согласно схеме 2.



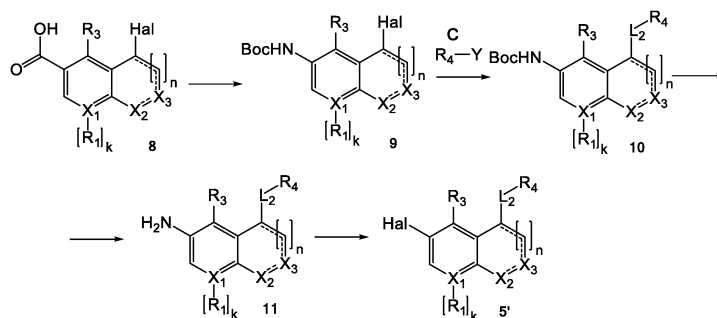
где  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $L_1$ ,  $k$ , Hal, Y имеют вышеуказанные значения.

Взаимодействие между соединением 6 и соединением В с образованием соединения 7 может быть осуществлено аналогичным образом в соответствии со способами, описанными выше и используемыми для получения соединения 2 из соединения 1 и соединения В. Соединение 2' может быть получено взаимодействием соединения 7 с галогенидом или оксигалогенидом фосфора, таким как  $POCl_3$ ,  $PBr_3$ .

Соединение 5' является вариантом соединения 5, где А представляет собой галоген, и может быть получено из соединения 8 согласно схеме 3.



Схема 3

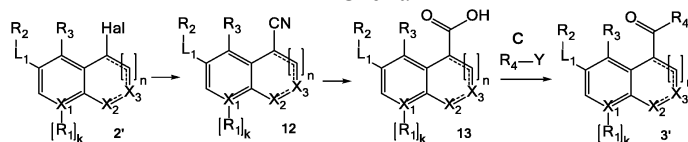


где  $X_1, X_2, X_3, R_1, R_3, R_4, L_2, n, k, \text{Hal}, Y$  имеют вышеуказанные значения.

Соединение 9 может быть получено взаимодействием 8 с дифенилфосфорилизидом в трет-бутаноле при нагревании. Синтез соединения 10 из соединения 9 и соединения С может быть осуществлён с помощью реакций: Сузуки между арилгалогенидом 9 и арилбороновой кислотой С в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $Y = -B(OH)_2$ ); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 9 и амином С в присутствии палладиевого катализатора и основания ( $Y = H$ ). Соединение 11 может быть получено при взаимодействии соединения 10 с сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Соединение 5' может быть получено из соединения 11 по реакции диазотирования с нитритом натрия и последующей заменой диазониевой группы на галоген по реакции с соответствующим галогенидом металла, таким как йодид калия.

Соединение 3' является вариантом соединения 3, где  $L_2$  представляет собой  $-C(O)-$ , и соединение 2' может быть превращено в соединение 3' согласно схеме 4.

Схема 4

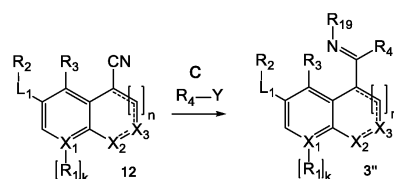


где  $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, L_1, n, k, \text{Hal}, Y$  имеют вышеуказанные значения.

Соединение 12 может быть получено из соединения 2' по реакции цианирования в присутствии цианида цинка и палладиевого катализатора. Соединение 12 может быть гидролизовано до соединения 13 при действии водно-спиртового раствора щёлочи при нагревании. Соединение 3' может быть получено в результате реакции между карбоновой кислотой 13 и амином С по методологии получения амидной связи с участием карбодимида.

Соединение 3'' является вариантом соединения 3, где  $L_2$  представляет собой  $-C(N=R_{19})-$ , и соединение 12 может быть превращено в соединение 3'' согласно схеме 5.

Схема 5

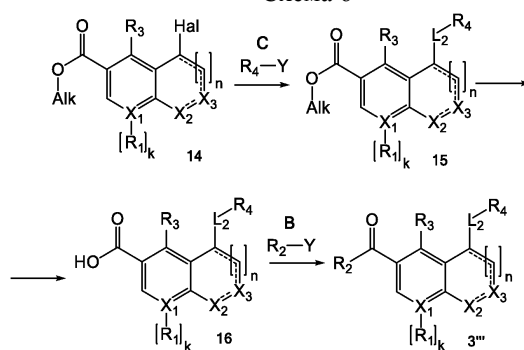


где  $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{19}, L_1, n, k, Y$  имеют вышеуказанные значения.

Образование амидина 3'' может происходить в результате реакции нитрила 12 и амина С в присутствии магнийорганических реагентов.

Соединение 3''' является вариантом соединения 3, где  $L_1$  представляет собой  $-C(O)-$ , и соединение 14 может быть превращено в соединение 3''' согласно схеме 6.

Схема 6

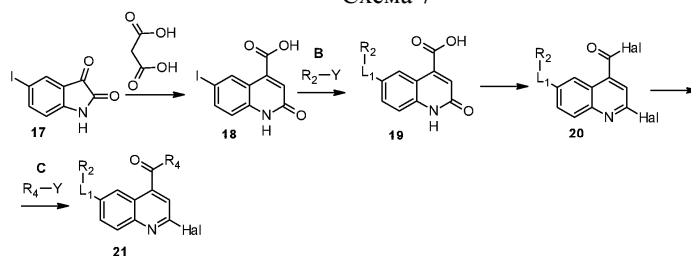


где X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, L<sub>2</sub>, n, k, Y, Hal имеют вышеуказанные значения.

Соединение 15 может быть получено из соединения 14 аналогичным образом в соответствии со способами, описанными выше и используемыми для получения соединения 10 из соединения 9 и соединения С. Соединение 16 может быть синтезировано гидролизом соединения 15 водно-спиртовым раствором щёлочи. Реакция между соединением 16 и соединением В с образованием 3''' может быть осуществлена в присутствии карбодимида и основания.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 7.

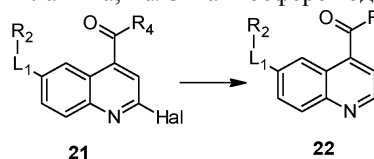
Схема 7



где R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, L<sub>1</sub>, Y, Hal имеют вышеуказанные значения.

Соединение 18 может быть получено при взаимодействии соединения 17 с малоновой кислотой при нагревании. Соединение 19 может быть получено по реакциям Сузуки между арилгалогенидом 18 и арилбороновой кислотой В в присутствии палладиевого катализатора и основания (Y=B(OH)<sub>2</sub>) или Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 18 и амином В в присутствии палладиевого катализатора и основания (Y=H). Соединение 20 может быть получено при взаимодействии с водоотнимающим галогенирующим агентом, таким как тионилхлорид. Соединение 21 может быть получено при взаимодействии соединения 20 с амином С.

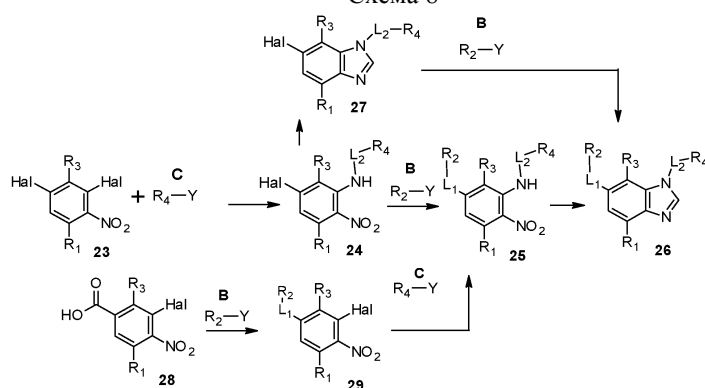
Данный способ получения может дополнительно включать стадию превращения соединения 21 в соединение 22 в присутствии триалкиламина, Pd/C в атмосфере водорода.



где R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, L<sub>1</sub>, Hal имеют вышеуказанные значения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 8.

Схема 8



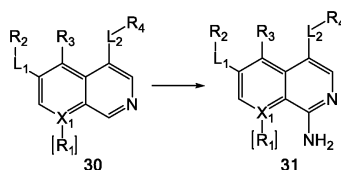
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, Y, Hal имеют вышеуказанные значения.

Взаимодействие соединения 23 с амином С может быть осуществлено в присутствии основания, та-

кого как трет-бутилат калия или диизопропилэтиламина в ДМСО, с получением соединения 24. Соединение 24 может быть превращено в соединение 25 взаимодействием с соединением В в присутствии катализатора, такого как комплексное соединение палладия с фосфорорганическими лигандами. Соединение 26 может быть получено из соединения 25 в результате реакции восстановления водородом на Pd/C с последующей циклизацией под действием триалкилортоэфира муравьиной кислоты с кислым катализом. Взаимодействие замещенной нитробензойной кислоты 28 с соединением В может быть проведено в присутствии ненуклеофильного основания, такого как триалкиламин, и карбодиимида с получением соединения 29. Взаимодействие соединения 29 и амина С с получением соединения 25 осуществляют аналогичным образом в соответствии со способами, описанными выше и используемыми для получения соединения 24 из соединения 23 и соединения С. Превращение соединения 24 в соединение 27 может быть осуществлено аналогичным образом в соответствии со способами, описанными выше и используемыми для получения соединения 26 из соединения 25. Соединение 27 может быть превращено в соединение 26 аналогичным образом в соответствии со способами, используемыми для получения соединения 25 из соединения 24.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 9.

Схема 9



Соединение 30 может быть превращено в соединение 31 по реакции с окислителем, таким как м-хлорпербензойная кислота или перекись водорода с получением N-оксида, последующим взаимодействием образовавшегося N-оксида с галогенангидридом сульфокислоты, таким как бензолсульфохлорид или тозилхлорид, и последующей реакцией с амином, таким как этаноламин или изопропиламин.

В случае, когда в исходных реагентах, промежуточных соединениях присутствуют группы OH, NH, они могут быть защищены (2-(триметилсилил)этокси)метилацетальной, триалкилсилильной или алкил(диарил)силильной защитными группами. Снятие защитной группы может быть осуществлено на финальных стадиях синтеза сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусной кислотой.

В случае, когда в конечных структурах радикалы R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> содержат эфирную группу -COOC<sub>1-6</sub>алкил, то данная эфирная группа может быть превращена в группу -COOH при взаимодействии с сильными основаниями, такими как гидроксид лития, натрия или калия, с последующей обработкой кислотой, такой как соляная или лимонная. Далее такая группа -COOH может быть превращена в функциональную группу -C(O)NH<sub>2</sub> по реакции с хлоридом аммония в присутствии карбодиимида; или может быть превращена в функциональную группу -C(O)-NH-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил по реакции с C<sub>1-6</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>. В случае, когда в конечных структурах радикалы R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> содержат функциональную группу CN, она может быть гидролизована в функциональную группу -C(O)NH<sub>2</sub>. NH-группа в гетероциклическом фрагменте, например, в пиразоле, может быть превращена в N-C<sub>1-6</sub>алкильную группу с помощью алкилирующих реагентов, таких как метилйодид, этилбромид, изопропилийодид, в присутствии основания, такого как гидроксида натрия. Группа -OC<sub>1-6</sub>алкил может быть превращена в OH-группу в результате реакции с AlCl<sub>3</sub> при нагревании. Азетидиновый цикл может быть раскрыт под действием галогеноводородной кислоты, такой как соляная кислота, с образованием продукта присоединения галогеноводорода. Промежуточные соединения необязательно могут быть получены и выделены в виде солей кислот, например, гидрохлорид, трифторацетат и другие, или с основаниями, например, натриевая, калиевая, аммониевая триалкиламмониевая и другие соли.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования биологической активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 у субъекта, заключающемуся в контактировании циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 с соединением, описанным в настоящем документе.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. В еще одном варианте изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19. В еще одном варианте изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, где заболевание, или нарушение, опосредованное активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляет собой онкологического или гематоонкологического заболевания. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения колоректального рака, меланомы, метастатической меланомы, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), рака предстательной железы, метастати-

ческого рака яичника, метастатического рака желудка, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака поджелудочной железы (РПЖЖ).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит, например, от приблизительно 10 до приблизительно 100% активных ингредиентов, предпочтительно от приблизительно 20 до приблизительно 60% активных ингредиентов. Подразумевается, что содержание активного ингредиента или ингредиентов в индивидуальной дозе каждой лекарственной формы не обязательно составляет эффективное количество, поскольку необходимое эффективное количество может достигаться при введении нескольких стандартных лекарственных форм.

Типичную композицию получают посредством смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя, разбавителя, или эксципиента. Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и включают такие вещества, как углеводы, воска, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и подобное. Конкретный используемый носитель, разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и цели, для которой применяется соединение по настоящему изобретению. Растворители в общем случае выбирают на основании растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающему. В общем случае безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы в воде или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси. Композиции также могут включать один или более буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, увлажняющих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиокислителей, матирующих агентов, скользящих веществ, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек, ароматизаторов и других известных добавок для получения хорошего внешнего вида лекарственного средства или чтобы способствовать изготовлению фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Фармацевтические композиции также могут включать соли, сольваты и гидраты соединений по настоящему изобретению, или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным агентом комплексообразования).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, пригодны для перорального введения. Пероральный приём лекарственных средств - приём лекарства через рот (лат. per os, oris), путём проглатывания лекарства. Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться буккально, лингвально или сублингвально, так что соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта.

Лекарственные формы, пригодные для перорального, буккального, лингвального или сублингвального введения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; гранулы; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки (включая заполненные жидкостью); жевательные формы; гели; быстро растворимые лекарственные формы; пленки; суппозитории; спреи; и щечные/мукоадгезивные пластиры.

Жидкие лекарственные формы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут быть использованы как наполнители в мягких или жестких капсулах (например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие лекарственные формы могут быть также изготовлены путем восстановления твердого вещества, например, из саше.

Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться парентерально. Используемый в данном документе термин "парентеральное введение" фармацевтической композиции включает любой способ введения, для которого характерно физическое нарушение целостности ткани субъекта и введение фармацевтической композиции через нарушение в ткани, что обычно приводит к прямому попаданию в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Таким образом, парентеральное введение включает, помимо прочего, введение фармацевтической композиции путем инъекции композиции, посредством введения композиции через хирургический разрез, путем нанесения композиции с помощью проникающей в ткани нехирургической раны и т.п. В частности, предполагается, что парентеральное введение включает, помимо прочего, подкожную, внутрибрюшинную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, интратекальную, внутрижелудочковую, интрауретральную, внутричерепную, внутрисуставную инъекцию или инфузии; и почечные диализные инфузионные методики. Внутриопухолевая доставка, например, внутриопухолевая инъекция, также может оказаться полезной. Также предусмотрена региональная перфузия.

Лекарственные формы фармацевтических композиций, подходящие для парентерального введения, обычно содержат активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, например, стерильной водой или стерильным изотоническим раствором. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены, упакованы или проданы в форме, подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения. Инъекционные лекарственные формы могут быть изготовлены, упакованы или

проданы в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах, или в многодозовых контейнерах, содержащих консервант. Лекарственные формы для парентерального введения включают, помимо прочего, суспензии, растворы, эмульсии в масляных или водных основах, пасты и тому подобное.

Лекарственные формы могут быть выполнены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, нацеленное и программируемое высвобождение.

В одном варианте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, который включает в себя введение в терапевтически эффективном количестве соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляющего собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание, который включает в себя введение соединения, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в таком лечении, в терапевтически эффективном количестве.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, описанному выше, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

Подразумевается, что соединения по данному изобретению могут использоваться в способах лечения, как описано выше, могут использоваться в лечении, как описано выше, и/или могут использоваться в производстве медикаментов для лечения, как описано выше.

Используемые в данном документе термины "совместное назначение", "совместно назначенный" и "в сочетании с", относящиеся к данным соединениям с одним или более другими терапевтическими агентами, как предполагается, означают, ссылаются или включают: одновременное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы вместе в одной лекарственной форме, из которой указанные компоненты высвобождаются практически одновременно, одновременное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы отдельно в разных лекарственных формах, введение которых происходит практически в одно и то же время указанному пациенту, после чего указанные компоненты высвобождаются практически одновременно, последовательное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы отдельно друг от друга в отдельных лекарственных формах, которые принимаются в последовательном по времени указанным пациентом со значимым временным интервалом между каждым введением, после чего указанные компоненты высвобождаются в разное время; а также последовательное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы вместе в единой лекарственной форме, из которой высвобождение указанных компонентов происходит контролируемым образом, после чего они одновременно, последовательно или совместно высвобождаются в одно и то же время и/или разное время, где каждая часть может быть введена одним или разными путями.

Специалистам в данной области известно, что терапевтически эффективные дозировки могут меняться при применении препаратов в комбинированном лечении. Способы для экспериментального определения терапевтически эффективных дозировок препаратов и других агентов для применения в режимах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, применение равномерного дозирования, т.е. введение более частых и меньших доз для минимизации токсичных побочных эффектов, описано в литературе. Комбинированное лечение, кроме того, включает периодическое лечение, которое начинается и останавливается в различное время в соответствии с планом лечения пациента. В комбинированной терапии, описанной в настоящем патенте, дозировки совместно вводимых соединений, несомненно, меняются в зависимости от типа применяемого вспомогательного лекарственного средства, специфики применяемого лекарственного средства, болезни или состояния, подвергаемого лечению, и т.д.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с процедурами, которые могут обеспечить аддитивную или синергичную пользу для пациента. Только в качестве примера ожидается, что пациенты получают терапевтическую и/или профилактическую пользу в способах, описанных в настоящем патенте, при которых фармацевтическая композиция соединения, описанного в настоящем изобретении, и/или комбинация с другими способами терапии объединяют с генетическим исследованием для определения того, является ли объект носителем мутантного гена, для которого известно, что он коррелирует с определенными болезнями или состояниями.

Соединения, являющиеся ингибиторами CDK8/19, могут использоваться в способах лечения, опи-

санных выше, в виде монотерапии или в сочетании с хирургией, или лучевой терапией, или лекарственной терапией.

Такая лекарственная терапия может включать введение одного или более противораковых агентов. Примеры противораковых агентов включают, без ограничения, любой из следующих агентов: алкилирующие агенты, алкилированные сульфонаты, нитрозомочевины или триазены; антиметаболиты; гормональные средства или антагонисты гормонов; соединения платины; противоопухолевые антибиотики; ингибиторы топоизомеразы.

Примеры антиметаболитов включают, без ограничения, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат, триметрексат, пеметрексед, пралатрексат, ралтитрексед, кальция левофолинат) или аналоги пиримидина (например, цитарабин, тегафур, фторурацил, капецитабин, флоксоуридин, азациитидин, эноцитабин, кармофур, гемцитабин, сапацитабин, элацитарабин, доксифлуридин), или аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, флударабин, кладрибин, неларабин, азатиоприн, клофарабин), или аспарагиназу.

Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, менфалан, бендамустин, гексаметилмеламине, тиотепа, бусульфан, кармустин, ломустин, ларомустин, семустин, стрептозоцин, дакарбазин, ифосфамид, импросульфан, митобронитол, митолактол, нимустин, ранимустин, темозоломид, тресульфан, карбохион, апазихион, фотемустин, алтретамин, глюфосфамид, пипоброман, трофосфамид, урамустин, эвофосфамид, VAL-083.

Примеры гормональных средств и антагонистов гормонов включают, без ограничения, преднизон, преднизолон, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат, диэтилстильбестрол, эстрадиол, тамоксифен, пропионат тестостерона, флуоксиместерон, флутамид, лейпролид, абареликс, абиратерон, бикалутамид, бусерелин, калустерон, хлоротрианизен, дегареликс, дексаметазон, флуокортолон, фулвестрант, гозерелин, хистрелин, лейпрорелин, митотан, нафарелин, нандролон, нилутамид, октреотид, ралоксифен, тиреотропин-альфа, торемифен, трипторелин, диэтилстильбэстрол, аколбифен, даназол, деслорелин, эпитиостанол, ортеронел, энзалутамид, аминоклутетимид, анастрозол, эксместан, фазрозол, летрозол, тестолактон, форместан.

Примеры соединений платины включают, без ограничения, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, эптаплатин, мириплатин гидрат, лобаплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин.

Примеры противоопухолевых антибиотиков включают, без ограничения, доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, карубицин, валрубицин, зорубицин, акларубицин, пирарубицин, неморубицин, амрубицин, эпирубицин, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, пепломицин, митомицин С, зиностатин, стрептозоцин.

Примеры ингибиторов топоизомеразы включают, без ограничения, иринотекан, топотекан, белотекан, тенипозид, этопозид, ворелоксин, амонафид.

Примеры противораковых агентов включают, без ограничения, любой из следующих агентов: препараты, действующие на микротрубочки, такие как таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, тезетаксел), алкалоиды барвинка (например, винорелбин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин); ингибиторы сигналинга митогенактивируемой протеинкиназы (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманин или LY294002); ингибиторы mTOR (например, сиролimus, темсиролimus, зверолимус, ридафоролimus); антитела (например, ритуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб, бесилесомаб, цетуксимаб, деносуамаб, ипилимумаб, бевацизумаб, пертузумаб, ниволумаб, офатумумаб, панитумумаб, тозитумумаб, катумаксомаб, элотузумаб, эпратузумаб, фарлетузумаб, могамулизумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, ореговомаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, залутумумаб, занолимумаб, матузумаб, далотузумаб, онартузумаб, ракотумумаб, табалумаб, EDM-525797); ингибиторы киназ (фосматаниб, энтосплетениб, эрлотиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, вемурафениб, гефитиниб, кризотиниб, дазатиниб, регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб, бозутиниб, акситиниб, афатиниб, алисертиб, дабрафениб, дакомитиниб, динациклиб, довитиниб, нинтеданиб, ленватиниб, линифаниб, линситиниб, маситиниб, мотесаниб, нератиниб, орантиниб, понатиниб, радотиниб, типифарниб, тивантиниб, тивозаниб, траметиниб, апатиниб, ибрутиниб, акалабрутиниб, кобиметиниб, фелратиниб, бриваниб аланинат, цедираниб, кабозантиниб, икотиниб, ципатиниб, ригосертиб, пимасертиб, бупарлисиб, иделалисиб, мидостаурин, перифозин, XL-647); фотосенсибилизаторы (например, талапорфин, темопорфин, порфимер натрия); цитокины (например, алдеслейкин, интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, целмолейкин, тасонермин, рекомбинантный интерлейкин-2, опрелвекин, рекомбинантный интерферон бета-1а); вакцины (например, пицибанил, сипулеуцел-Т, витеспен, эмепепимут-S, онкоВАКС, риндопепимут, троВАКС, MGN-1601, MGN-1703); бисантрен, децитабин, митоксантрон, прокарбазин, трабектедин, амсакрин, бросталлицин, милтефозин, ромидепсин, плитидепсин, эрибулин, иксабепилон, фосбретабулин, денилейкин дифтитокс, ибритумомаб тиуксетан, преднимустин, трастузумаб эмтанзин, эстрамустин, гемтузумаб-озогамицин, афлиберцепт, опортузумаб монатокс, цинтредекин бесудокс, эдотреотид, инотузумаб-озогамицин, наптузумаб эстафенатокс, винтафолид, блен-туксимаб ведотин, бортезомиб, иксазомиб, карфилзомиб, леналидомид, талидомид, помалидомид, золедроновая кислота, ибандроновая кислота, памидроновая кислота, алитретиноин, третиноин, перетиноин,

бексаротен, тамибаротен, имихимод, лентинан, мифамуртид, ромуртид, пэгаспаргаза, пентостатин, эндо-статин, сизофиран, висмодегиб, вориностат, энтинонат, панобинонат, целококсиб, циленгитид, этанида-зол, ганетеспиб, идроноксиб, инипариб, лонидамин, ниморазол, прокодазол, тасхинимод, телотрилат, белинонат, тимальфазин, тирапазамин, тоседонат, трабедерсен, убенимекс, валсподар, гендицин, рео-лизин, ретаспимицин, тробаниб, вирулизин.

В одном варианте настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в на-стоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению для лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинза-висимых протеинкиназ CDK8/19, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению у субъекта, нуждающегося в таком лечении, для лечения заболева-ния или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представ-ляющего собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного выше, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по данному изобретению для лечения субъекта с колоректальным раком, меланомой, метастатической ме-ланомой, раком молочной железы, трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), раком пред-стательной железы, метастатическим раком яичника, метастатическим раком желудка, лейкозом, острым миелоидным лейкозом, раком поджелудочной железы (РПЖЖ). В любом из указанных выше способов лечения, субъект может быть человеком.

Соединения по настоящему изобретению будут вводиться в количестве, эффективном для лечения состояния, о котором идет речь, т.е. в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от та-ких факторов, как конкретное состояние, по поводу которого проводится лечение, возраста, пола и веса пациента, а также является ли введение данных соединений самостоятельным лечением или оно прово-дится в комбинации с одним или более дополнительных методов лечения.

Схемы приема лекарственных средств можно регулировать, чтобы обеспечить оптимальный же-лаемый ответ. Например, может быть введена одна доза, несколько разделенных доз могут быть введены в течение некоторого времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в зави-симости от остроты терапевтической ситуации. Особенно полезным является изготовление пероральных композиций в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозирования. Стандартная лекарственная форма при использовании в данном документе, относится к физически дис-кретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для пациентов/субъектов, подлежащих лече-нию; каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

Кроме того, необходимо понимать, что для любого конкретного пациента, конкретные схемы вве-дения должны быть скорректированы через некоторое время согласно индивидуальной потребности и на усмотрение медицинского работника, который осуществляет введение или контролирует введение ко-позиций, и что диапазоны концентрации, приведенные в данном описании, приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных композиций. Кроме того, режим дозирования с композициями по данному изобретению может быть основан на различных факто-рах, включая тип заболевания, возраст, вес, пол, состояния здоровья пациента, тяжесть состояния, путь введения и конкретное используемое соединение по настоящему изобретению. Таким образом, режим дозирования может широко варьироваться, но может определяться регулярно с помощью стандартных методов. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических и фармакодина-мических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальное повы-шение дозы, которое определяется квалифицированным специалистом. Определение необходимой дозы и режимы хорошо известны в соответствующей области техники и будут понятны специалисту в данной области после ознакомления с идеями, раскрытыми в данном документе.

Как правило, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,02-5000 мг в день или приблизительно от 1-1500 мг в день.

При улучшении состояния пациента вводится поддерживающая доза, если это необходимо. Впо-следствии дозировка или частота введения, или то и другое могут быть уменьшены, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором поддерживается облегченное состояние болезни, нарушения или со-стояния. Пациентам может, однако, потребоваться периодическое лечение в течение долгого времени при любом рецидиве симптомов.

Вышеизложенный спектр является только предположительным, поскольку количество переменных в отношении индивидуального режима лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендо-ванных значений являются весьма обычными. Эти дозировки могут быть изменены в зависимости от множества переменных, не ограниченных активностью применяемого соединения, болезни или состоя-

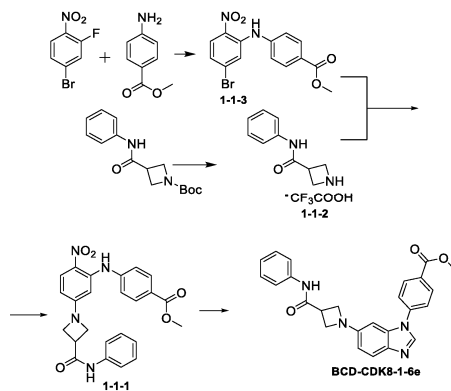
ния, подвергаемого лечению, способа введения, потребности индивидуального субъекта, тяжести болезни или состояния, подвергаемого лечению, и мнения лечащего врача.

Для наилучшего понимания изобретения приводятся следующие примеры. Эти примеры приведены только в иллюстративных целях и не должны толковаться как ограничивающие сферу применения изобретения в любой форме.

Все публикации, патенты и патентные заявки, указанные в этой спецификации включены в данный документ путем отсылки. Хотя вышеупомянутое изобретение было довольно подробно описано путем иллюстрации и примера в целях исключения двусмысленного толкования, специалистам в данной области на основе идей, раскрытых в данном изобретении, будет вполне понятно, что могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема прилагаемых вариантов осуществления изобретения.

### Примеры

#### Пример 1. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-6e



#### Стадия 1.

К раствору 4-бром-2-фторнитробензола (1.50 г, 6.82 ммоль) и метил-4-аминобензоата (891 мг, 6.50 ммоль) в 100 мл ДМСО добавили трет-бутилат калия (1.15 г, 10.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем вылили в 500 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, растворили в этилацетате, промыли 0.1M раствором HCl. Растворитель отогнали в вакууме. Продукт 1-1-3 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (8:2) в виде оранжевого порошка. Выход 1.33 г (55%).

#### Стадия 2. Получение соединения 1-1-2.

К раствору трет-бутил-3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 1.81 ммоль) (получен по методике, описанной в WO 2000/071518) в 5 мл дихлорметана добавили трифторуксусную кислоту (0.70 мл, 7.5 ммоль). Смесь перемешивали 12 ч, после чего растворитель отогнали в вакууме. Остаток сушили в вакууме ротационного испарителя при 45°C и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

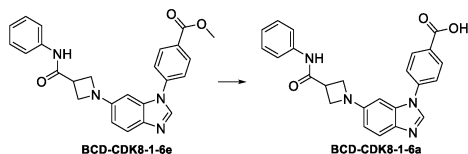
#### Стадия 3.

Смесь соединений 1-1-3 (776 мг, 2.22 ммоль), 1-1-2 (1.28 г, 4.42 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.52 г, 7.73 ммоль), BINAP (138 мг, 0.222 ммоль) и ацетата палладия(II) (25 мг, 0.111 ммоль) в 15 мл 1,4-диоксана перемешивали под инертной атмосферой в течение 15 ч при 80°C. В реакционную смесь добавили этилацетат, промыли 0.1M раствором HCl, насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> и NaCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме. Продукт 1-1-1 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-этилацетат-метанол (100:5:1). Выход 664 мг (67%).

#### Стадия 4.

Через смесь соединения 1-1-1 (200 мг, 0.44 ммоль), триметилортоформиата (5 мл, 46 ммоль), моногидрата п-толуолсульфокислоты (20 мг, 0.1 ммоль) и 10%-мас. Pd/C (40 мг) в 30 мл метанола пропускали водород при атмосферном давлении и 25°C в течение 4 ч. Затем суспензию отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (1:1). Продукт реакции BCD-CDK8-1-6e был получен в виде бесцветного порошка. Выход 159 мг (85%).

#### Пример 2. Способ получения BCD-CDK8-1-6a

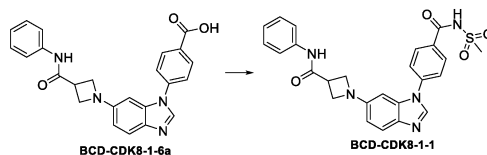


К раствору BCD-CDK8-1-6e (270 мг, 0.63 ммоль) в 20 мл метанола добавили раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (40 мг, 0.95 ммоль) в 10 мл воды. Раствор перемешивали при 100°C 2 ч. Метанол отогнали в вакууме, промыли водный раствор этилацетатом, водную фазу довели до нейтральной среды 0.1M раствором HCl.



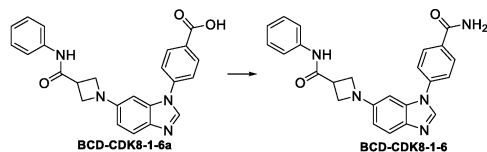
Суспензию отфильтровали. Продукт BCD-CDK8-1-6а получили в виде бесцветного порошка. Выход 164 мг (62%).

Пример 3. Способ получения BCD-CDK8-1-1



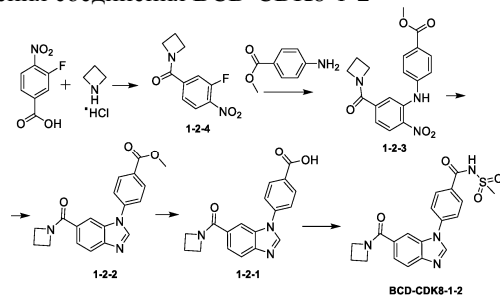
К суспензии BCD-CDK8-1-6а (70 мг, 0.17 ммоль), метансульфонамида (17 мг, 0.18 ммоль) и DMAP (27 мг, 0.22 ммоль) в 15 мл дихлорметана добавили EDC·HCl (42 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Растворитель удалили в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-метанол-муравьиная кислота (9:1:0.1) в виде бесцветного порошка. Выход 55 мг (66%). Соединение было дополнительно очищено с помощью препаративной хроматографии.

Пример 4. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-6



К раствору BCD-CDK8-1-6а (71 мг, 0.17 ммоль), HOBT (37 мг, 0.24 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (28 мг, 0.53 ммоль), DIPEA (45 мкл, 0.26 ммоль) в 5 мл ДМФА добавили EDC·HCl (71 мг, 0.17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-метанол (95:5 → 92:8) в виде бесцветного порошка. Выход 60 мг (85%). Соединение было дополнительно очищено с помощью препаративной хроматографии.

Пример 5. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-2



Стадия 1.

К раствору 4-нитро-3-фторбензойной кислоты (1.00 г, 5.40 ммоль), гидрохлорида азетидина (556 мг, 5.94 ммоль), HOBT (1.16 г, 7.56 ммоль) и DIPEA (3.30 мл, 18.9 ммоль) в 50 мл дихлорметана добавили EDC·HCl (1.45 г, 7.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, промыли 1М раствором HCl, насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> и NaCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме, получили 1-2-4 в виде бесцветного порошка. Выход 1.0 г (82%).

Стадия 2. Соединение 1-2-3 было получено аналогично соединению 1-1-3 (пример 1, стадия 1), используя соединение 1-2-4 вместо 4-бром-2-фторнитробензола.

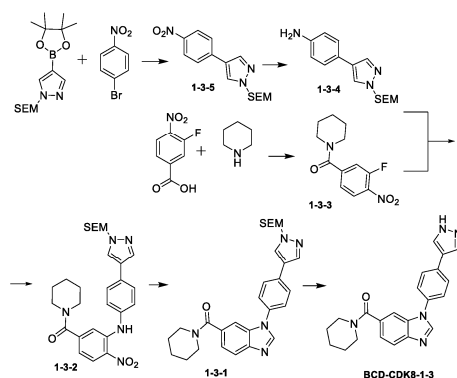
Стадия 3. Соединение 1-2-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6е (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-2-3 вместо соединения 1-1-1.

Стадия 4. Соединение 1-2-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6а (пример 2), используя соединение 1-2-2 вместо соединения BCD-CDK8-1-6е

Стадия 5. Получение соединения BCD-CDK8-1-2

Соединение BCD-CDK8-1-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-1 (пример 3), используя 1-2-1 вместо соединения BCD-CDK8-1-6а.

Пример 6. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-3



#### Стадия 1.

4-Бромнитробензол (6.50 г, 32.2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (11.5 г, 35.4 ммоль) (получен по методике, описанной в WO 2011/130146), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.82 г, 64.3 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (743 мг, 0.64 ммоль) в смеси 100 мл ТГФ и 50 мл воды перемешивали при 70°C под инертной атмосферой в течение 10 ч. ТГФ отогнали в вакууме, добавили этилацетат. Слои разделили, органический слой промыли насыщенными растворами Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и NaCl, после чего сконцентрировали в вакууме. Соединение 1-3-5 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (8:2) в виде бесцветного порошка. Выход 7.82 г (76%).

#### Стадия 2.

Смесь 1-3-5 (6.32 г, 19.8 ммоль) и 10%-мас. Pd/C (800 мг) в 100 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода под давлением 5 атм. Через 5 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, сконцентрировали в вакууме. Продукт 1-3-4 использовали без дополнительной очистки. Выход 5.33 г (93%).

Стадия 3. Соединение 1-3-3 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя пиперидин вместо гидрохлорида азетидина.

#### Стадия 4.

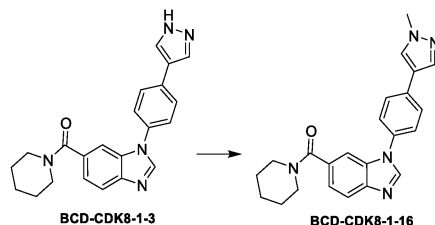
Раствор 1-3-3 (650 мг, 2.58 ммоль), 1-3-4 (746 мг, 2.58 ммоль) и DIPEA (0.675 мл, 3.87 ммоль) в 20 мл ДМСО грели при 90°C в течение 30 ч. Реакционную смесь вылили в 100 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, растворили в этилацетате, промыли 0.1M раствором HCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме. Продукт 1-3-2 выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (2:1) в виде оранжевого порошка. Выход 712 мг (53%).

Стадия 5. Соединение 1-3-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединения 1-3-2 вместо соединения 1-1-1.

#### Стадия 6. получение соединения BCD-CDK8-1-3.

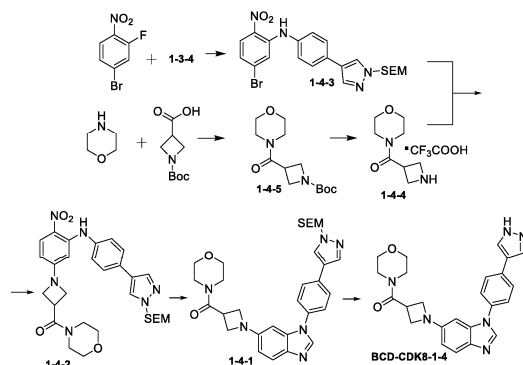
Раствор 1-3-1 (338 мг, 0.676 ммоль) и тетрабутиламмоний фторида (3.38 мл, 3.38 ммоль, 1M раствор в ТГФ) в 10 мл ТГФ перемешивали при 70°C 14 ч. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме, остаток растворили в этилацетате, промыли водой и сконцентрировали. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-этилацетат-метанол (20:5:1) в виде бесцветного порошка. Выход 132 мг (56%).

#### Пример 7. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-16



К раствору BCD-CDK8-1-3 (85 мг, 0.228 ммоль) в 4 мл ДМФА добавили гидрид натрия (10 мг, 0.251 ммоль) при -20°C. Смесь довели до комнатной температуры. Через 15 мин при -20°C добавили метил йодид (17 мкл, 0.251 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-метанол (96:4) в виде бесцветного порошка. Выход 52 мг (61%).

#### Пример 8. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-4



Стадия 1. Соединение 1-4-3 было получено аналогично соединению 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2-фторнитробензол вместо соединения 1-3-3.

Стадия 2. Соединение 1-4-5 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя 1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновую кислоту вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и морфолин вместо гидрохлорида азетидина.

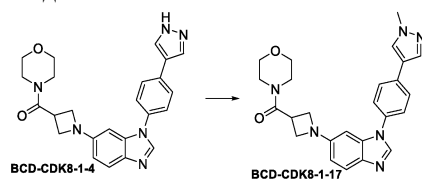
Стадия 3. Соединение 1-4-4 было получено аналогично соединению 1-1-2 (пример 1, стадия 2), используя соединение 1-4-5 вместо трет-бутил-3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-карбоксилата.

Стадия 4. Соединение 1-4-2 было получено аналогично соединению 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя соединение 1-4-3 вместо 1-1-3 и 1-4-4 вместо 1-1-2.

Стадия 5. Соединение 1-4-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-4-2 вместо соединения 1-1-1.

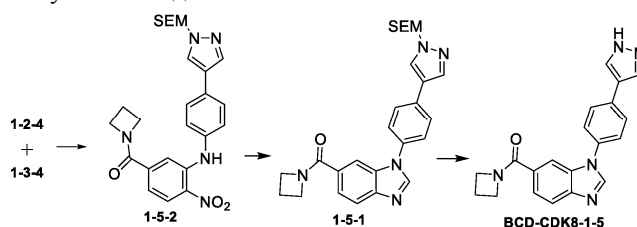
Стадия 6. Соединение BCD-CDK8-1-4 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-3 (пример 6, стадия 6), используя соединение 1-4-1 вместо соединения 1-3-1.

Пример 9. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-17



Соединение BCD-CDK8-1-17 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-16 (пример 7), используя соединение BCD-CDK8-1-4 вместо соединения BCD-CDK8-1-3.

Пример 10. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-5

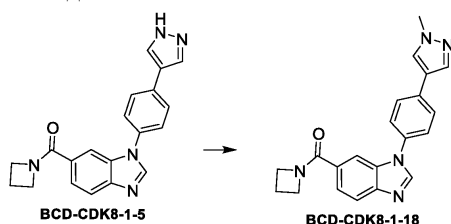


Стадия 1. Соединение 1-5-2 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 1-2-4 вместо 1-3-3.

Стадия 2. Соединение 1-5-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-5-2 вместо соединения 1-1-1.

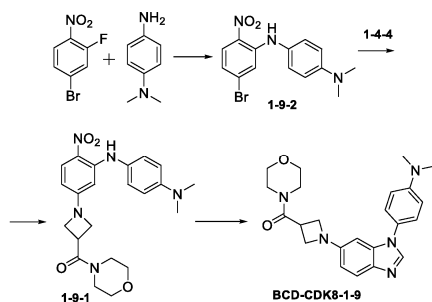
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-5 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-3 (пример 6, стадия 6), используя соединение 1-5-1 вместо соединения 1-3-1.

Пример 11. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-18.



Соединение BCD-CDK8-1-18 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-16 (пример 7), используя соединение BCD-CDK8-1-5 вместо соединения BCD-CDK8-1-3.

Пример 12. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-9

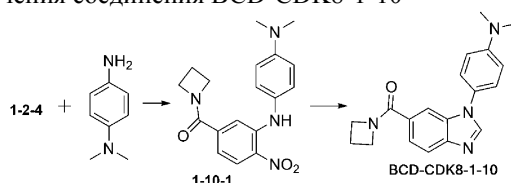


Стадия 1. Соединение 1-9-2 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2-фторнитробензол вместо 1-3-3 и N,N-диметил-п-фенилендиамин вместо 1-3-4.

Стадия 2. Соединение 1-9-1 было получено аналогично 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя 1-9-2 вместо 1-1-3 и 1-4-4 вместо 1-1-2.

Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-9 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-9-1 вместо соединения 1-1-1.

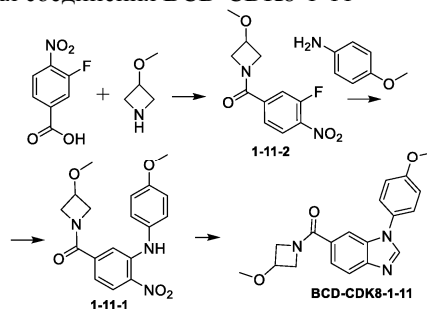
Пример 13. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-10



Стадия 1. Соединение 1-10-1 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 1-2-4 вместо 1-3-3 и N,N-диметил-п-фенилендиамин вместо 1-3-4.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-1-10 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-10-1 вместо соединения 1-1-1.

Пример 14. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-11

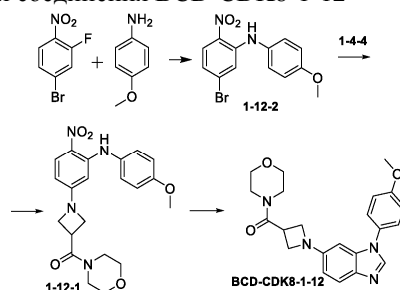


Стадия 1. Соединение 1-11-2 было получено аналогично 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя 3-метоксиазетидин вместо гидрохлорида азетидина.

Стадия 2. Соединение 1-11-1 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 1-11-2 вместо 1-3-3 и 4-метоксианилин вместо 1-3-4.

Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-11 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-11-1 вместо соединения 1-1-1.

Пример 15. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-12

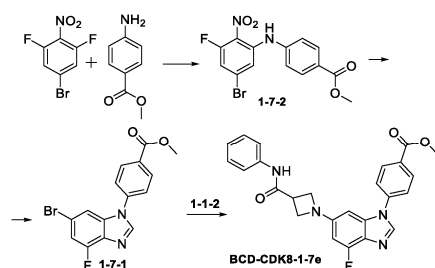


Стадия 1. Соединение 1-12-2 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2-фторнитробензол вместо 1-3-3 и 4-метоксианилин вместо 1-3-4.

Стадия 2. Соединение 1-12-1 было получено аналогично 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя 1-12-2 вместо 1-1-3 и 1-4-4 вместо 1-1-2.

Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-12 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-12-1 вместо соединения 1-1-1.

Пример 16. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-7e

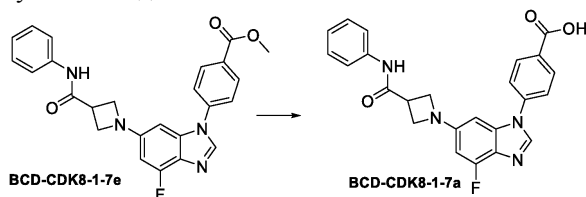


Стадия 1. Соединение 1-7-2 было получено аналогично соединению 1-1-3 (пример 1, стадия 1), используя 4-бром-2,6-дифторнитробензол вместо 4-бром-2-фторнитробензола.

Стадия 2. Соединение 1-7-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-7-2 вместо соединения 1-1-1.

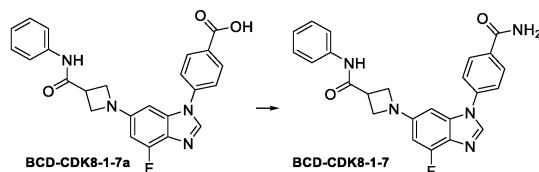
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-7e было получено аналогично 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя 1-7-1 вместо 1-1-3.

Пример 17. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-7a



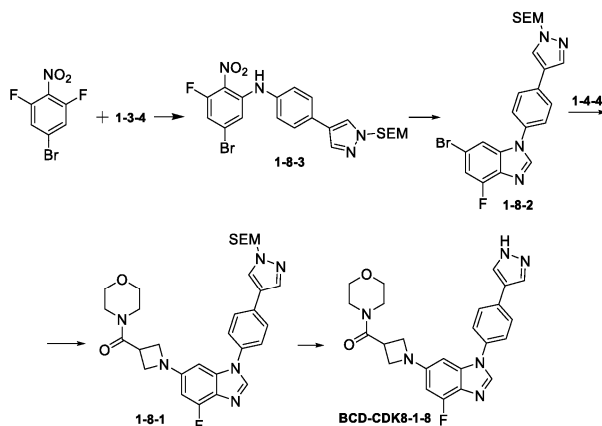
Соединение BCD-CDK8-1-7a было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6a (пример 2), используя соединение BCD-CDK8-1-7e вместо соединения BCD-CDK8-1-6e.

Пример 18. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-7



Соединение BCD-CDK8-1-7 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6 (пример 4), используя BCD-CDK8-1-7a вместо BCD-CDK8-1-6a.

Пример 19. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-8



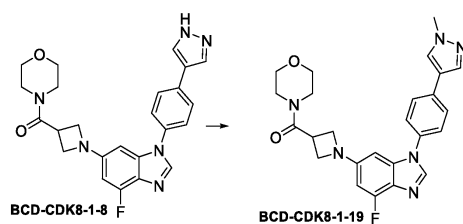
Стадия 1. Соединение 1-8-3 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2,6-дифторнитробензол вместо 1-3-3.

Стадия 2. Соединение 1-8-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-8-3 вместо соединения 1-1-1.

Стадия 3. Соединение 1-8-1 было получено аналогично 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя 1-8-2 вместо 1-1-3 и 1-4-4 вместо 1-1-2.

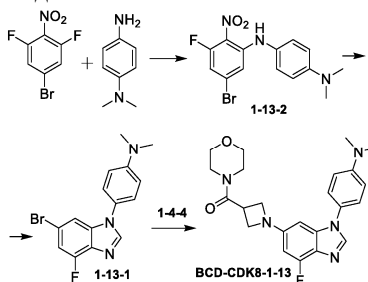
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-1-8 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-3 (пример 6, стадия 6), используя соединение 1-8-1 вместо соединения 1-3-1.

Пример 20. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-19



Соединение BCD-CDK8-1-19 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-16 (пример 7), используя соединение BCD-CDK8-1-8 вместо соединения BCD-CDK8-1-3.

Пример 21. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-13

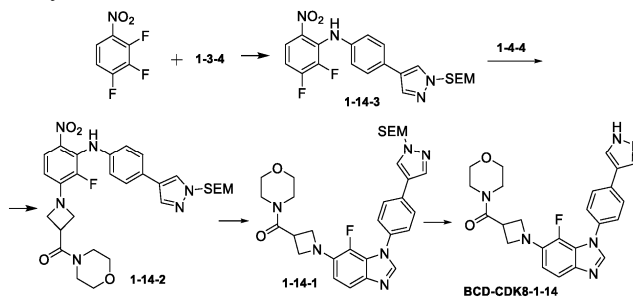


Стадия 1. Соединение 1-13-2 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2,6-дифторнитробензол вместо 1-3-3 и N,N-диметил-п-фенилендиамин вместо 1-3-4.

Стадия 2. Соединение 1-13-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-13-2 вместо соединения 1-1-1.

Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-13 было получено аналогично 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя 1-13-1 вместо 1-1-3 и 1-4-4 вместо 1-1-2.

Пример 22. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-14



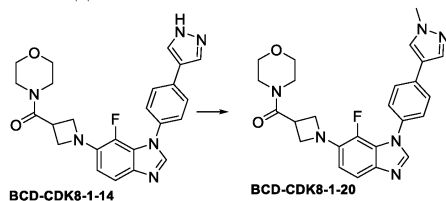
Стадия 1. Соединение 1-14-3 было получено аналогично 1-3-2 (пример 6, стадия 4), используя 2,3,4-трифторнитробензол вместо 1-3-3.

Стадия 2. Раствор 1-14-3 (735 мг, 1.65 ммоль), 1-4-4 (1.03 г, 1.81 ммоль) и DIPEA (1.01 мл, 5.77 ммоль) в 30 мл ДМСО грели при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь вылили в 100 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, растворили в этилацетате, промыли 0.1M раствором HCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (1:1) в виде оранжевого порошка. Выход 794 мг (81%).

Стадия 3. Соединение 1-14-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-14-2 вместо соединения 1-1-1.

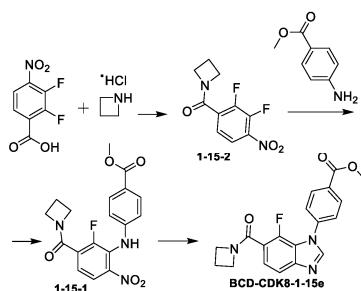
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-1-14 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-3 (пример 6, стадия 6), используя соединение 1-14-1 вместо соединения 1-3-1.

Пример 23. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-20



Соединение BCD-CDK8-1-20 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-16 (пример 7), используя соединение BCD-CDK8-1-14 вместо соединения BCD-CDK8-1-3.

Пример 24. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-15e

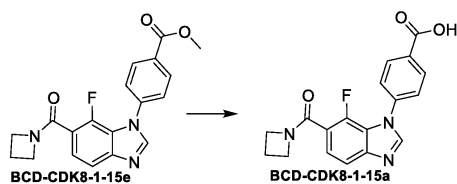


Стадия 1. Соединение 1-15-2 было получено аналогично 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя 4-нитро-2,3-дифторбензойную кислоту вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Стадия 2. Соединение 1-15-1 было получено аналогично соединению 1-1-3 (пример 1, стадия 1), используя 1-15-2 вместо 4-бром-2-фторнитробензола.

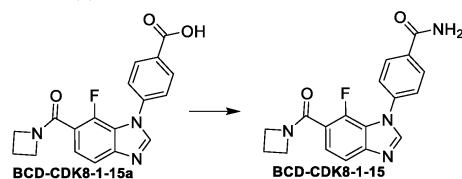
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-1-15e было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение 1-15-1 вместо соединения 1-1-1.

Пример 25. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-15a



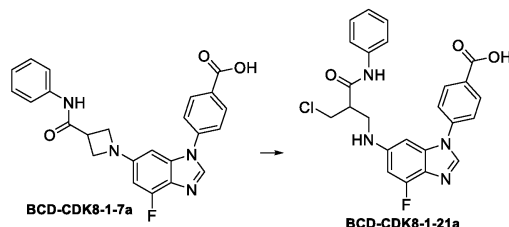
Соединение BCD-CDK8-1-15a было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6a (пример 2), используя соединение BCD-CDK8-1-15e вместо соединения BCD-CDK8-1-6e.

Пример 26. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-15



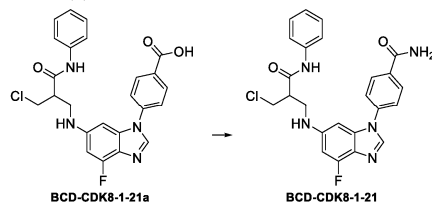
Соединение BCD-CDK8-1-15 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6 (пример 4), используя BCD-CDK8-1-15a вместо BCD-CDK8-1-6a

Пример 27. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-21a



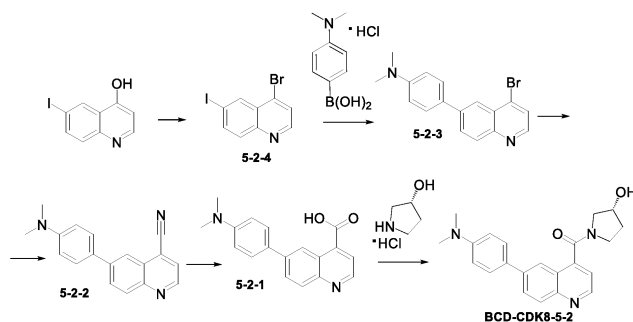
К раствору соединения BCD-CDK8-1-7a (100 мг, 0,23 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана добавили 5 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, затем сконцентрировали в вакууме. Продукт реакции в виде белого порошка выделили с помощью хроматографии на колонке с силикагелем с использованием смеси дихлорметан-метанол 94:6 в качестве элюента. Выход 90 мг (83%).

Пример 28. Способ получения соединения BCD-CDK8-1-21



Соединение BCD-CDK8-1-21 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6 (пример 4), используя BCD-CDK8-1-21a вместо BCD-CDK8-1-6a.

Пример 29. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-2



## Стадия 1.

К раствору 6-йод-4-гидроксихинолина (2.00 г, 7.38 ммоль) в 25 мл ДМФА при охлаждении ледяной баней добавили  $\text{PBr}_3$  (0.909 мл, 9.59 ммоль). После чего довели реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Затем добавили 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенными растворами  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт реакции 5-2-4 получили в виде белого порошка после концентрирования раствора в вакууме. Выход 2.38 г (97%).

## Стадия 2.

5-2-4 (700 мг, 2.10 ммоль), гидрохлорид 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты (464 мг, 2.31 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.39 г, 7.34 ммоль) растворили в 10 мл 1,4-диоксана и 5 мл воды. В инертной атмосфере к смеси добавили  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (121 мг, 0.105 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Далее добавили 250 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт 5-2-3 выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (9:1) в виде жёлтого порошка. Выход 514 мг (75%).

## Стадия 3.

К суспензии 5-2-3 (510 мг, 1.56 ммоль) и  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (220 мг, 1.87 ммоль) в 5 мл ДМФА добавили  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (90 мг, 0.078 ммоль) в инертной атмосфере при комнатной температуре. Далее перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 1 ч. Влили в воду, отфильтровали выпавшие кристаллы, промыли водой, получив продукт 5-2-2 в виде жёлтого порошка. Выход 236 мг (94%).

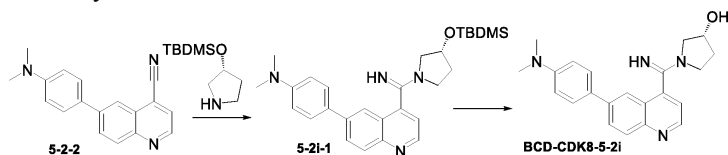
## Стадия 4.

К 5-2-2 (430 мг, 1.57 ммоль), растворенному в 10 мл этанола, прилили раствор  $\text{KOH}$  (264 мг, 4.71 ммоль) в 5 мл воды. Реакционную смесь кипятили в течении 60 ч. Затем добавили 1М раствор  $\text{HCl}$  до pH 4. Отфильтровали выпавший коричневатый осадок соединения 5-2-1. Выход 413 мг (90%).

## Стадия 5.

5-2-1 (150 мг, 0.513 ммоль), гидрохлорид (R)-3-гидрокси-пирролидина (70 мг, 5.64 ммоль),  $\text{HOBT}$  (110 мг, 0.718 ммоль) и  $\text{DIPEA}$  (0.357 мл, 2.05 ммоль) растворили в 3 мл ДМФА. К смеси при охлаждении ледяной баней порциями добавили  $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$  (138 мг, 0.564 ммоль) и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Добавили 100 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт BCD-CDK8-5-2 выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (97:3) в виде светло-коричневого порошка. Выход 89 мг (48%).

## Пример 30. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-2i



## Стадия 1.

К этилмагнийбромиду (0.914 мл, 2.93 ммоль) добавили раствор (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пирролидина (766 мг, 3.22 ммоль) (получен по методике, описанной в WO 2003/045315) в 3 мл сухого ТГФ в инертной атмосфере при охлаждении ледяной баней. Смесь выдержали в течение 1 ч при 30°C. Полученный раствор добавили при перемешивании к раствору 5-2-2 (200 мг, 0.732 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ и выдержали в течение 1 ч при 30°C. Реакцию обработали 50 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт 5-2-1i выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (97:3) в виде вязкой светло-жёлтой жидкости. Выход 330 мг (95%).

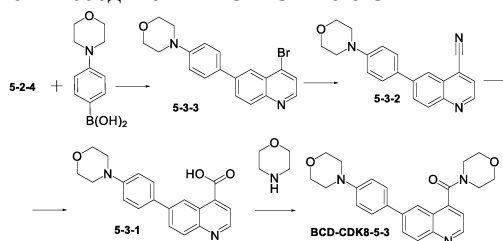
## Стадия 2.

5-2-1i (330 мг, 0.694 ммоль) растворили в 5 мл дихлорметана и при охлаждении ледяной баней до-



бавили 3 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане, выдержали 16 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавили при перемешивании 0.25 мл 7М раствора NH<sub>3</sub> в метаноле, затем отогнали растворители. Продукт BCD-CDK8-5-2i выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-NH<sub>3</sub> в метаноле (7М) (15:1) в виде жёлтого порошка. Выход 236 мг (94%).

Пример 31. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-3



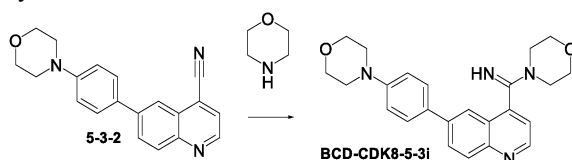
Стадия 1. Соединение 5-3-3 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение 5-3-2 было получено аналогично соединению 5-2-2 (пример 29, стадия 3), используя соединение 5-3-3 вместо соединения 5-2-3.

Стадия 3. Соединение 5-3-1 было получено аналогично соединению 5-2-1 (пример 29, стадия 4), используя соединение 5-3-2 вместо соединения 5-2-2.

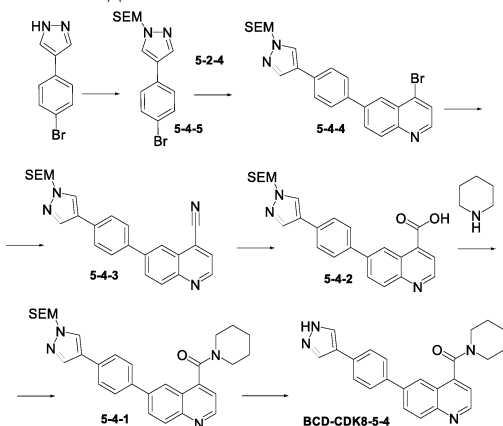
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-5-3 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя соединение 5-3-1 вместо соединения 5-2-1 и морфолин вместо гидрохлорида (R)-3-гидроксипирролидина.

Пример 32. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-3i



Соединение BCD-CDK8-5-3i было получено аналогично соединению 5-2i-1 (пример 30, стадия 1), используя соединение 5-3-2 вместо соединения 5-2-2 и морфолин вместо (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пирролидина.

Пример 33. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-4



Стадия 1.

К 4-(4-бромфенил)-1H-пиразол (3.00 г, 0.01 моль) в 10 мл ДМФА при перемешивании и охлаждении ледяной баней добавили порциями NaN (834 мг, 0.021 моль). Довели реакцию смесь до комнатной температуры и выдержали 15 мин. Далее добавили 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (3.36 г, 0.02 моль). Через 1 ч вылили в 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Продукт реакции 5-4-5 получили в виде светло-жёлтого порошка после концентрирования раствора в вакууме. Выход 3.42 г (88%).

Стадия 2.

К суспензии 5-4-5 (557 мг, 1.58 ммоль), бис(пинаколато)диборана (600 мг, 2.36 ммоль), ацетата калия (464 мг, 4.73 ммоль), XPhos (150 мг, 0.316 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана добавили в инертной атмосфере при перемешивании ацетат палладия(II) (35 мг, 0.158 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 80°C в течение 30 мин. Далее добавили 5-2-4 (500 мг, 1.50 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (835 мг, 7.88 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (182 мг, 0.158 ммоль) и 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем добавили 250 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои отделили,

промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт 5-4-4 выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (9:1) в виде жёлтого порошка. Выход 514 мг (75%).

Стадия 3. Соединение 5-4-3 было получено аналогично соединению 5-2-2 (пример 29, стадия 3), используя соединение 5-4-4 вместо соединения 5-2-3.

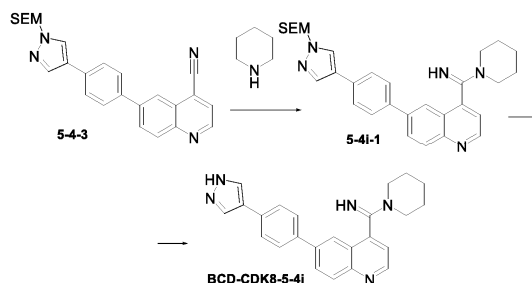
Стадия 4. Соединение 5-4-2 было получено аналогично соединению 5-2-1 (пример 29, стадия 4), используя соединение 5-4-3 вместо соединения 5-2-2.

Стадия 5. Соединение 5-4-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя соединение 5-4-2 вместо соединения 5-2-1 и пиперидин вместо гидрохлорида (R)-3-гидрокси-пирролидина.

Стадия 6.

5-4-1 (57 мг, 0.111 ммоль) растворили в 3 мл дихлорметана и при охлаждении ледяной баней добавили 1 мл трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Далее добавили 50 мл насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт BCD-CDK8-5-4 выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (97:3) в виде светло-жёлтого порошка. Выход 30 мг (71%).

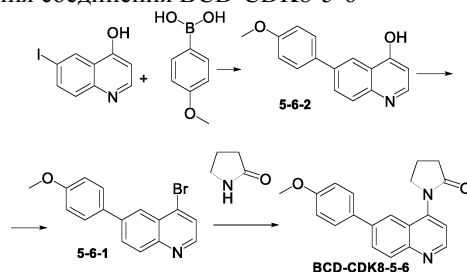
Пример 34. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-4i



Стадия 1. Соединение 5-4i-1 было получено аналогично соединению 5-2i-1 (пример 30, стадия 1), используя соединение 5-4-3 вместо соединения 5-2-2 и пиперидин вместо соединения (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси) пирролидина.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-5-4i было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-4 (пример 33, стадия 6), используя соединение 5-4i-1 вместо соединения 5-4-1.

Пример 35. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-6

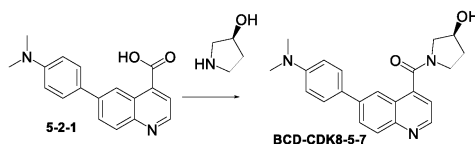


Стадия 1. Соединение 5-6-2 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя 6-йод-4-гидроксихинолин вместо соединения 5-2-4 и 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение 5-6-1 было получено аналогично соединению 5-2-4 (пример 29, стадия 1), используя соединение 5-6-2 вместо 6-йод-4-гидроксихинолина.

Стадия 3. К суспензии 5-6-1 (100 мг, 0.318 ммоль), 2-пирролидона (54 мг, 0.637 ммоль), BINAP (20 мг, 10%-мол.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (259 мг, 0.796 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксана в инертной атмосфере добавили ацетат палладия(II) (4 мг, 5%-мол.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем добавили 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт BCD-CDK8-5-6 выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (98:2). Выход 76 мг (75%).

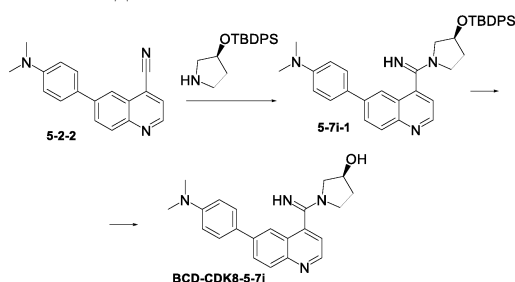
Пример 36. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-7



Соединение BCD-CDK8-5-7 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя гидрохлорид (S)-3-гидрокси-пирролидина вместо гидрохлорида (R)-3-гидро-

кспирролидина.

Пример 37. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-7i

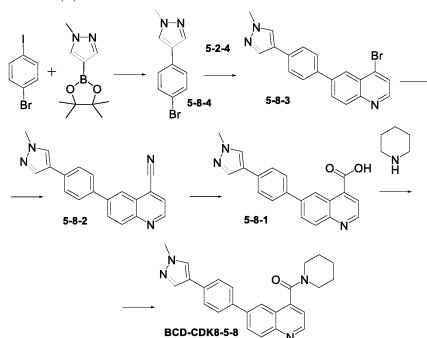


Стадия 1. Соединение 5-7i-1 было получено аналогично соединению 5-2i-1 (пример 30, стадия 1), используя (S)-3-(трет-бутилдифенилсилокси) пирролидина (получен по методике, описанной в WO 2014/029983) вместо (R)-3-{трет-бутилдиметилсилокси}пирролидина.

Стадия 2.

5-7i-1 (150 мг, 0.250 ммоль) растворили в 2 мл дихлорметана и при охлаждении добавили 4 мл 4M раствора HCl в 1,4-диоксане, выдержали 72 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавили при перемешивании 0.25 мл 7M раствора NH<sub>3</sub> в метаноле, затем отогнали растворители. Продукт BCD-CDK8-5-7i выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-NH<sub>3</sub> в метаноле (7M) (15:1). Выход 70 мг (78%).

Пример 38. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-8



Стадия 1. Соединение 5-8-4 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 1-бром-4-йодбензол вместо соединения 5-2-4 и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксборолан-2-ил)-1H-пирозол вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

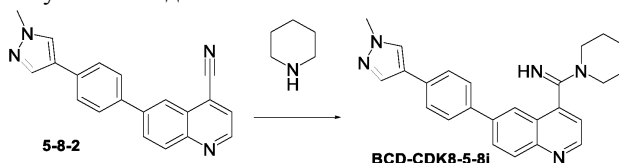
Стадия 2. Соединение 5-8-3 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 5-8-4 вместо соединения 5-4-5.

Стадия 3. Соединение 5-8-2 было получено аналогично соединению 5-2-2 (пример 29, стадия 3), используя соединение 5-8-3 вместо соединения 5-2-3.

Стадия 4. Соединение 5-8-1 было получено аналогично соединению 5-2-1 (пример 29, стадия 4), используя соединение 5-8-2 вместо соединения 5-2-2.

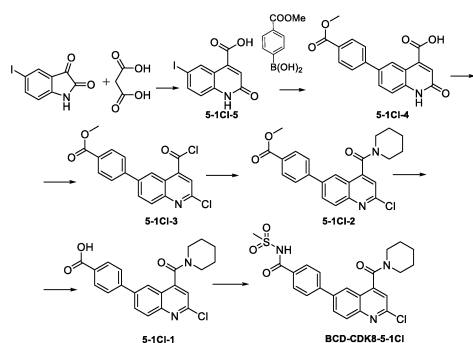
Стадия 5. Соединение BCD-CDK8-5-8 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя соединение 5-8-1 вместо соединения 5-2-1 и пиперидин вместо гидрохлорида (R)-3-гидрокси-пирролидина.

Пример 39. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-8i



Соединение BCD-CDK8-5-8i было получено аналогично соединению 5-2i-1 (пример 30, стадия 1), используя соединение 5-8-2 вместо соединения 5-2-2 и пиперидин вместо (R)-3-(трет-бутилдиметилсилокси) пирролидина.

Пример 40. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-1Cl



Стадия 1. Смесь 5-йодизатина (2.00 г, 7.32 ммоль), малоновой кислоты (838 мг, 8.06 ммоль) и ацетата натрия (751 мг, 9.16 ммоль) кипятили в течение 10 ч в 15 мл уксусной кислоты. Суспензию отфильтровали, осадок промыли этанолом и ацетоном. Продукт 5-1Cl-5 получили в виде тёмно-серого порошка. Выход 1.35 г (58%).

Стадия 2. Соединение 5-1Cl-4 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 5-1Cl-5 вместо 5-2-4 и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

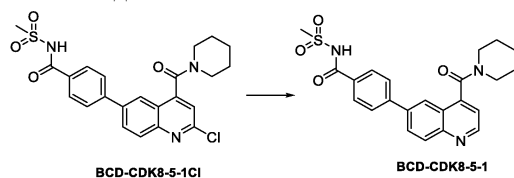
Стадия 3. К 5-1Cl-4 (1.21 г, 3.73 ммоль) при 0-5°C добавили  $\text{SOCl}_2$  (5 мл, 68.9 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 100°C 1.5 ч. Далее удалили летучие компоненты при пониженном давлении. Продукт 5-1Cl-3 получили в виде коричневого порошка и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1.34 г (100%).

Стадия 4. Суспензию 5-1Cl-3 (1.34 г, 3.73 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана добавили при перемешивании к раствору пиперидина (1.11 г, 13.1 ммоль) и триэтиламина (5.21 мл, 37.3 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана при 0-5°C. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре 6 ч. После концентрирования продукт 5-1Cl-2 выделили в виде светло-жёлтого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексанэтилацетат (3:1). Выход 457 мг (30%).

Стадия 5. Соединение 5-1Cl-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6a (пример 2), используя соединение 5-1Cl-2 вместо соединения BCD-CDK8-1-6e.

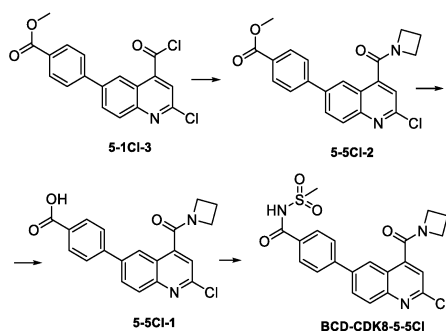
Стадия 6. Соединение BCD-CDK8-5-1Cl было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-1 (пример 3), используя 5-1Cl-1 вместо BCD-CDK8-1-6a

Пример 41. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-1



Смесь BCD-CDK8-5-1Cl (127 мг, 0.27 ммоль), триэтиламина (0.075 мл, 0.54 ммоль) и Pd/C (20 мг) в 5 мл метанола перемешивали в атмосфере водорода при давлении 8 атм в течение 3 ч. После концентрирования продукт выделили в виде белого порошка при помощи препаративной хроматографии. Выход 100 мг (85%).

Пример 42. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-5Cl

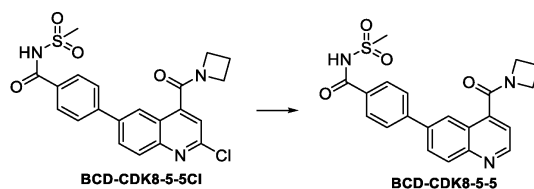


Стадия 1. Соединение 5-5Cl-2 было получено аналогично соединению 5-1Cl-2 (пример 40, стадия 4), используя гидрохлорид азетидина вместо пиперидина.

Стадия 2. Соединение 5-5Cl-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6a (пример 2), используя соединение 5-5Cl-2 вместо соединения BCD-CDK8-1-6e.

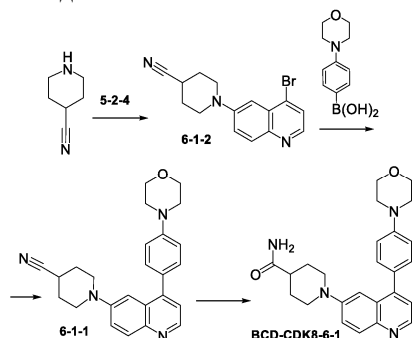
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-5-5Cl было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-1 (пример 3), используя 5-5Cl-1 вместо BCD-CDK8-1-6a

Пример 43. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-5



Соединение BCD-CDK8-5-5 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-1 (пример 41), используя BCD-CDK8-5-5Cl вместо BCD-CDK8-5-1Cl.

Пример 44. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-1

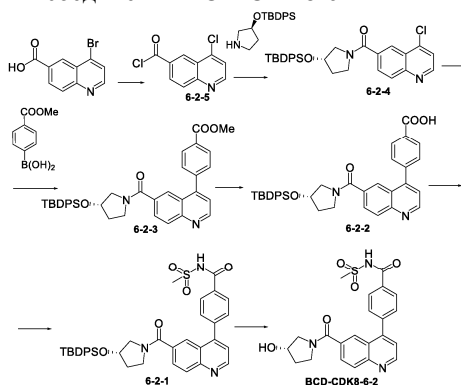


Стадия 1. Соединение 6-1-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-6 (пример 35, стадия 3), используя соединение 5-2-4 вместо соединения 5-6-1 и 4-пиперидинкарбонитрил вместо 2-пирролидона.

Стадия 2. Соединение 6-1-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 6-1-2 вместо соединения 5-2-4 и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 3. 6-1-1 (101 мг, 0.253 ммоль) растворили в 2 мл 80%-мас.  $H_2SO_4$  и выдержали при комнатной температуре 48 ч. Далее реакционную смесь вылили в 50 мл воды, добавили насыщенный раствор  $Na_2CO_3$  до pH 8, продукт экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 50$  мл). Объединенный экстракт промыли насыщенным раствором NaCl, сушили  $Na_2SO_4$ . Продукт BCD-CDK8-6-1 выделили в виде желто-оранжевого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (97:3). Выход 61 мг (57%).

Пример 45. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-2



Стадия 1.

К 4-бромхинолин-6-карбоновой кислоте (530 мг, 2.11 ммоль) при 0-5°C добавили  $SOCl_2$  (5 мл, 68.5 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 100°C 3 ч. Далее удалили летучие компоненты при пониженном давлении. Продукт 6-2-5 получили в виде бежевого порошка и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 476 мг (100%).

Стадия 2. Суспензию 6-2-5 (476 мг, 2.11 ммоль) в 4 мл сухого дихлорметана добавили при перемешивании к раствору (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пирролидина (755 мг, 2.32 ммоль) и триэтиламина (0.881 мл, 6.33 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана при 0-5°C. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре 6 ч. После концентрирования продукт 6-2-4 выделили в виде белого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат-дихлорметан (3:2:2). Выход 850 мг (72%).

Стадия 3. Соединение 6-2-3 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 6-2-4 вместо соединения 5-2-4 и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 4. К раствору 6-2-3 (934 мг, 1.52 ммоль) в 12 мл метанола добавили раствор  $LiOH \cdot H_2O$  (96

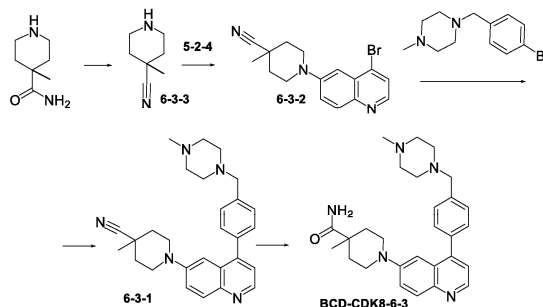
мг, 2.28 ммоль) в 6 мл воды. Реакционную смесь кипятили 2 ч, отогнали метанол, добавили 0.1M раствор HCl до pH 4. Суспензию фильтровали, осадок промыли водой, получили продукт 6-2-2 в виде серого порошка. Выход 795 мг (87%).

Стадия 5.

К раствору 6-2-2 (350 мг, 0.58 ммоль), метансульфонамида (66 мг, 0.70 ммоль) и DMAP (11 мг, 0.09 ммоль) в 5 мл дихлорметана при перемешивании и охлаждении водяной баней добавили порциями EDC·HCl (128 мг, 0.67 ммоль). Реакционную смесь выдержали 16 ч при комнатной температуре. Затем отогнали растворитель, продукт 6-2-1 выделили в виде белого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (94:6). Выход 90 мг (23%).

Стадия 6. Соединение BCD-CDK8-6-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-7i (пример 37, стадия 2), используя соединение 6-2-1 вместо 5-7i-1.

Пример 46. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-3



Стадия 1.

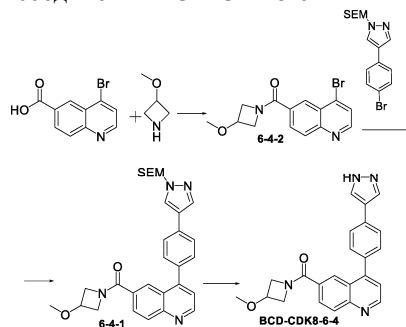
К 4-метилпиперидин-4-карбоксамиду (786 мг, 5.54 ммоль) при 0-5°C добавили SOCl<sub>2</sub> (1.22 мл, 16.6 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 60°C 10 ч. Далее отогнали растворитель, к остатку при 0-5°C добавили 7M раствор NH<sub>3</sub> в метаноле. После концентрирования продукт 6-3-3 выделили в виде жёлтой жидкости при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-NH<sub>3</sub> в метаноле (7M) (99:1). Выход 433 мг (63%).

Стадия 2. Соединение 6-3-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-6 (пример 35, стадия 3), используя соединение 5-2-4 вместо соединения 5-6-1 и 6-3-3 вместо 2-пирролидона.

Стадия 3. Соединение 6-3-1 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-3-2 вместо соединения 5-2-4 и 1-((4-бромфенил)метил)-4-метилпиперазин вместо соединения 5-4-5.

Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-6-3 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-6-1 (пример 44, стадия 3), используя соединение 6-3-1 вместо соединения 6-1-1.

Пример 47. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-4

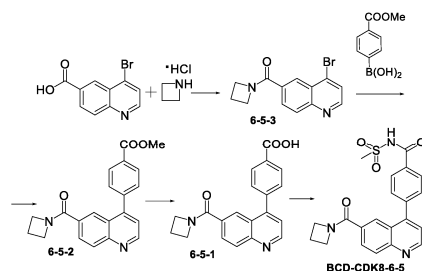


Стадия 1. Соединение 6-4-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя 4-бромхинолин-6-карбоновую кислоту вместо соединения 5-2-1 и 3-метоксиазетидин вместо гидрохлорида (R)-3-гидрокси-пирролидина.

Стадия 2. Соединение 6-4-1 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-4-2 вместо соединения 5-2-4.

Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-6-4 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-4 (пример 33, стадия 6), используя соединение 6-4-1 вместо соединения 5-4-1.

Пример 48. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-5



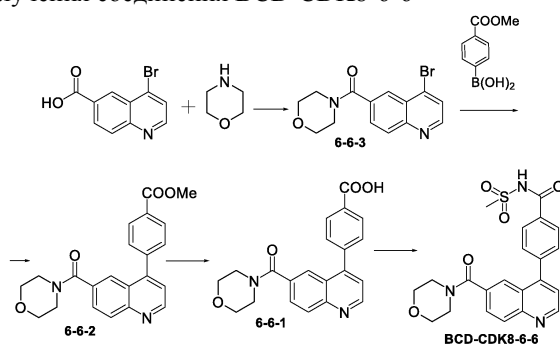
Стадия 1. Соединение 6-5-3 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя 4-бромхиолин-6-карбоновую кислоту вместо соединения 5-2-1 и гидрохлорид азетидина вместо гидрохлорида (R)-3-гидроксипирролидина.

Стадия 2. Соединение 6-5-2 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 6-5-3 вместо соединения 5-2-4 и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 3. Соединение 6-5-1 было получено аналогично соединению 6-2-2 (пример 45, стадия 4), используя соединение 6-5-2 вместо соединения 6-2-3.

Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-6-5 было получено аналогично соединению 6-2-1 (пример 45, стадия 5), используя соединение 6-5-1 вместо соединения 6-2-2.

Пример 49. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-6



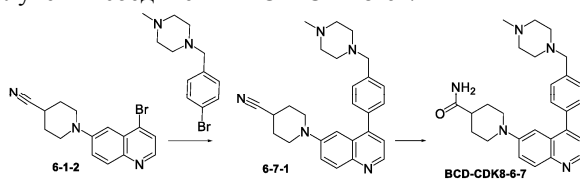
Стадия 1. Соединение 6-6-3 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя 4-бромхиолин-6-карбоновую кислоту вместо соединения 5-2-1 и морфолин вместо гидрохлорида (R)-3-гидроксипирролидина.

Стадия 2. Соединение 6-6-2 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 6-6-3 вместо соединения 5-2-4 и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 3. Соединение 6-6-1 было получено аналогично соединению 6-2-2 (пример 45, стадия 4), используя соединение 6-6-2 вместо соединения 6-2-3.

Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-6-6 было получено аналогично соединению 6-2-1 (пример 45, стадия 5), используя соединение 6-6-1 вместо соединения 6-2-2.

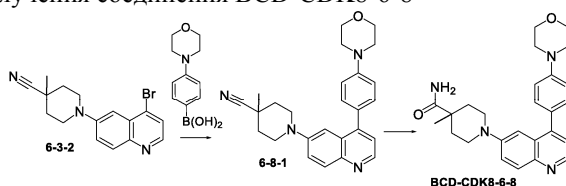
Пример 50. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-7



Стадия 1. Соединение 6-7-1 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-1-2 вместо соединения 5-2-4 и 1-((4-бромфенил)метил)-4-метилпиперазин вместо 5-4-5.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-6-7 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-6-1 (пример 44, стадия 3), используя соединение 6-7-1 вместо соединения 6-1-1.

Пример 51. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-8

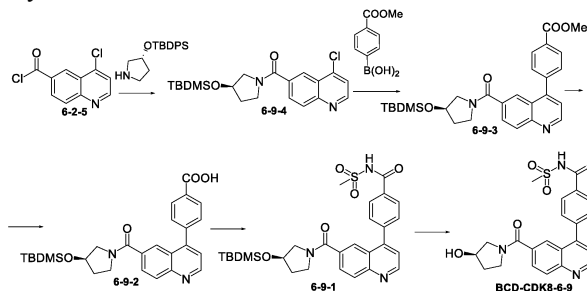


Стадия 1. Соединение 6-8-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 6-3-2 вместо соединения 5-2-4 и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гид-

рохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-6-8 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-6-1 (пример 44, стадия 3), используя соединение 6-8-1 вместо соединения 6-1-1.

Пример 52. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-9.



Стадия 1. Соединение 6-9-4 было получено аналогично соединению 6-2-4 (пример 45, стадия 2), используя (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси) пирролидин вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси) пирролидина.

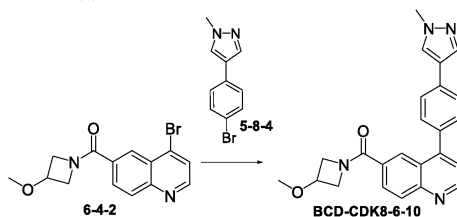
Стадия 2. Соединение 6-9-3 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 6-9-4 вместо соединения 5-2-4 и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 3. Соединение 6-9-2 было получено аналогично соединению 6-2-2 (пример 45, стадия 4), используя соединение 6-9-3 вместо соединения 6-2-3.

Стадия 4. Соединение 6-9-1 было получено аналогично соединению 6-2-1 (пример 45, стадия 5), используя соединение 6-9-2 вместо соединения 6-2-2.

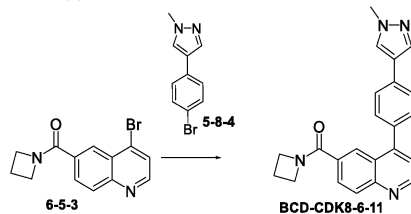
Стадия 5. Соединение BCD-CDK8-6-9 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2i (пример 30, стадия 2), используя соединение 6-9-1 вместо соединения 5-2i-1.

Пример 53. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-10



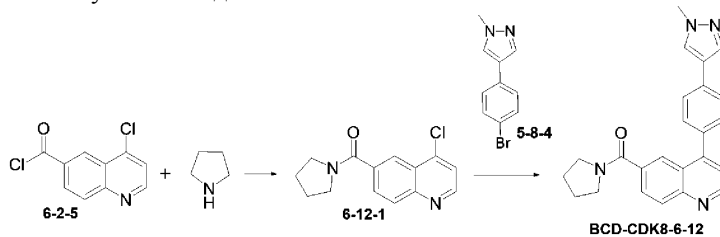
Соединение BCD-CDK8-6-10 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-4-2 вместо соединения 5-2-4 и 5-8-4 вместо 5-4-5.

Пример 54. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-11



Соединение BCD-CDK8-6-11 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-5-3 вместо соединения 5-2-4 и 5-8-4 вместо 5-4-5.

Пример 55. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-12

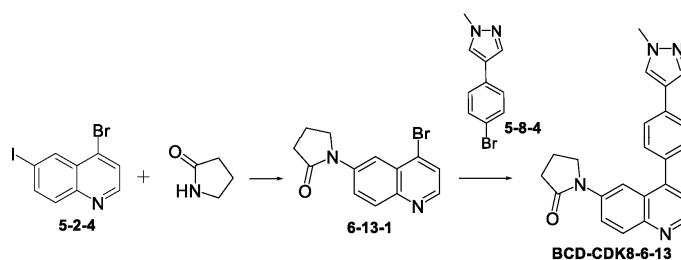


Стадия 1. Соединение 6-12-1 было получено аналогично соединению 6-2-4 (пример 45, стадия 2), используя пирролидин вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси) пирролидина.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-6-12 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-12-1 вместо соединения 5-2-4 и 5-8-4 вместо 5-4-5.

Пример 56. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-13

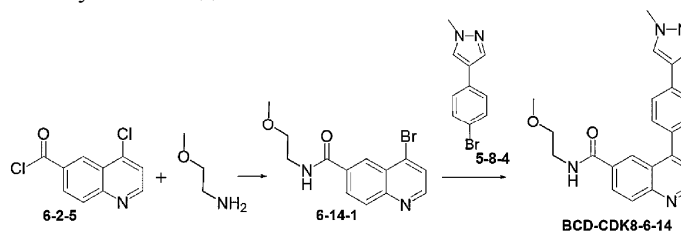




Стадия 1. Соединение 6-13-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-6 (пример 35, стадия 3), используя соединение 5-2-4 вместо соединения 5-6-1.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-6-13 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-13-1 вместо соединения 5-2-4 и 5-8-4 вместо 5-4-5.

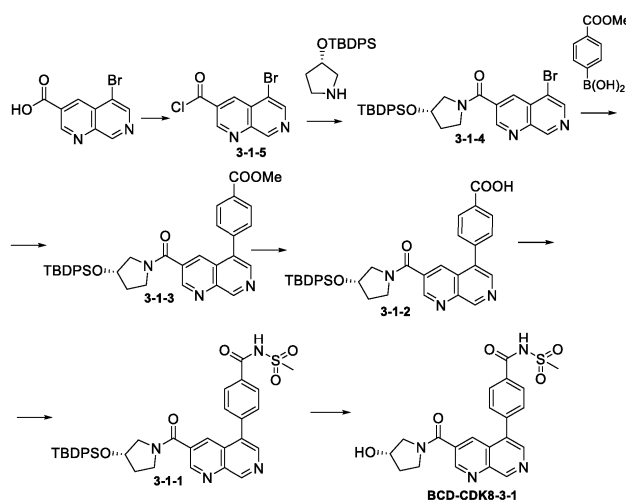
Пример 57. Способ получения соединения BCD-CDK8-6-14



Стадия 1. Соединение 6-14-1 было получено аналогично соединению 6-2-4 (пример 45, стадия 2), используя 2-метоксиэтиламин вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-6-14 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 6-14-1 вместо соединения 5-2-4 и 5-8-4 вместо 5-4-5.

Пример 58. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-1



Стадия 1.

К 5-бром-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоте (1.00 г, 3.95 ммоль) (получена по методике, описанной в WO 2015/014768) прибавили  $\text{SOCl}_2$  (5 мл, 60 ммоль) и одну каплю ДМФА. Реакционную смесь кипятили 5 ч, после чего удалили летучие компоненты при пониженном давлении. К остатку прилили 5 мл МТБЭ, сконцентрировали, остаток сушили в вакууме роторного испарителя. Продукт реакции 3-1-5, выделенный в виде желто-зелёного порошка, использовали без дополнительной очистки. Выход 1.04 г (97%).

Стадия 2.

К раствору (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси) пирролидина (959 мг, 2.94 ммоль), триэтиламина (1.234 мл, 8.84 ммоль) в 20 мл дихлорметана внесли по каплям раствор свежеприготовленного 3-1-5 (400 мг, 1.47 ммоль), триэтиламина (0.411 мл, 2.95 ммоль) в 15 мл дихлорметана в атмосфере азота при  $-5^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч. После чего реакционную массу промыли 1М раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт 3-1-4 в виде белого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (98:2). Выход 644 мг (78%).

Стадия 3.

К раствору 3-1-4 (644 мг, 1.15 ммоль), 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (248 мг, 1.37 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (749 мг, 2.23 ммоль) в 20 мл смеси 1,4-диоксан-вода (1:1) добавили  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (66 мг, 0.057 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь грели при  $70^\circ\text{C}$  5 ч. По-

сле чего реакционную массу сконцентрировали в вакууме. Продукт 3-1-3 в виде белого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (98:2). Выход 410 мг (58%).

Стадия 4.

К раствору 3-1-3 (410 мг, 0.67 ммоль) в 10 мл метанола внесли по каплям раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (42 мг, 1.00 ммоль) в 5 мл воды. Полученную смесь перемешивали 8 ч. Затем добавили 1М раствор HCl до pH 4. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой (3×20 мл), сушили в вакууме до постоянной массы, получив продукт 3-1-2 в виде белого порошка. Выход 360 мг (87%).

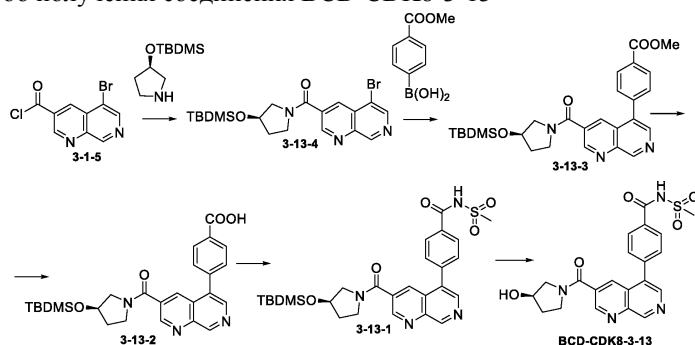
Стадия 5.

К раствору 3-1-2 (219 мг, 0.364 ммоль), метансульфонамида (42 мг, 0.437 ммоль) и DMAP (7 мг, 0.05 ммоль) в 15 мл дихлорметана добавили EDC·HCl (91 мг, 0.473 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали 24 ч. Продукт 3-1-1 в виде белого порошка был выделен при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (9:1). Выход 101 мг (41%).

Стадия 6.

К раствору 3-1-1 (94 мг, 0.138 ммоль) в 10 мл дихлорметана внесли по каплям 4 мл 4М раствора HCl в диэтиловом эфире. Спустя двое суток реакционную смесь отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (2×20 мл). Продукт BCD-CDK8-3-1 в виде белого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (9:1). Выход 59 мг (96%).

Пример 59. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-13



Стадия 1. Соединение 3-13-4 было получено аналогично соединению 3-1-4 (пример 58, стадия 2), используя (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пирролидин вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

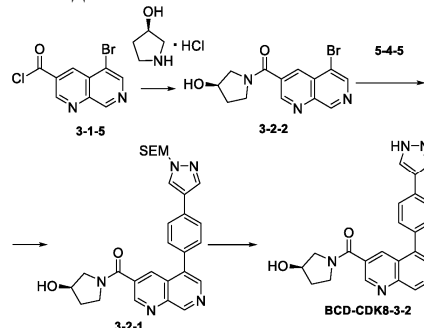
Стадия 2. Соединение 3-13-3 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя 3-13-4 вместо 3-1-4.

Стадия 3. Соединение 3-13-2 было получено аналогично соединению 3-1-2 (пример 58, стадия 4), используя 3-13-3 вместо 3-1-3.

Стадия 4. Соединение 3-13-1 было получено аналогично соединению 3-1-1 (пример 58, стадия 5), используя 3-13-2 вместо 3-1-2.

Стадия 5. Соединение BCD-CDK8-3-13 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-1 (пример 58, стадия 6), используя 3-13-1 вместо 3-1-1

Пример 60. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-2

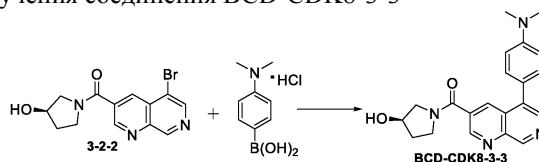


Стадия 1. Соединение 3-2-2 было получено аналогично соединению 3-1-4 (пример 58, стадия 2), используя гидрохлорид (R)-3-гидрокси-пирролидина вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение 3-2-1 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 3-2-2 вместо 5-2-4.

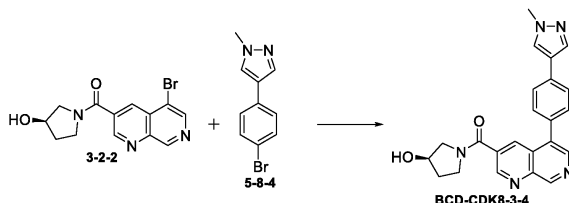
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-3-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-4 (пример 33, стадия 6), используя 3-2-1 вместо 5-4-1.

Пример 61. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-3



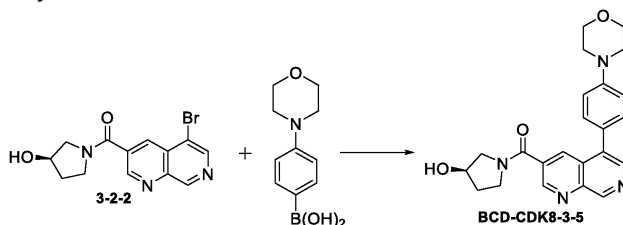
Соединение BCD-CDK8-3-3 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя гидрохлорид 4-(диметиламино) фенилбороновой кислоты вместо 4-метоксикарбонилфенил бороновой кислоты.

Пример 62. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-4



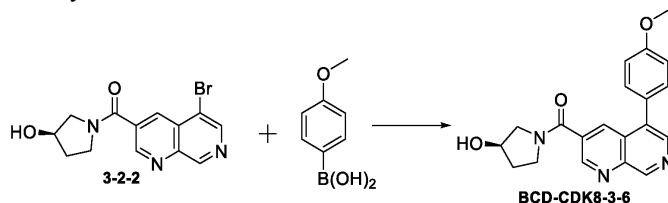
Соединение BCD-CDK8-3-4 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 5-8-4 вместо соединения 5-4-5 и соединение 3-2-2 вместо соединения 5-2-4.

Пример 63. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-5



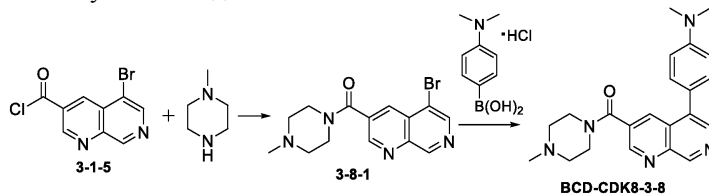
Соединение BCD-CDK8-3-5 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты.

Пример 64. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-6



Соединение BCD-CDK8-3-6 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты.

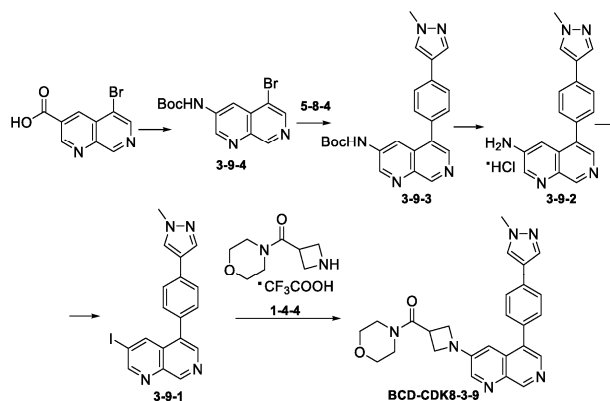
Пример 65. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-8



Стадия 1. Соединение 3-8-1 было получено аналогично соединению 3-1-4 (пример 58, стадия 2), используя N-метилпиперазин вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-8 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя соединение 3-8-1 вместо соединения 3-1-4 и 4-(диметиламино)фенилбороновую кислоту вместо 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты.

Пример 66. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-9



Стадия 1. 5-бром-1,7-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (2.22 г, 8.78 ммоль) (получена по методике, описанной в WO 2015/014768), DPPA (2.27 мл, 10.5 ммоль), триэтиламин (1.47 мл, 10.5 ммоль) суспендировали в безводном трет-бутаноле (50 мл). Смесь кипятили 8 ч. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме, остаток растворили в 50 мл этилацетата, промыли водой (2×40 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт 3-9-4 в виде светло-желтого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (96:4). Выход 1,64 г (58%).

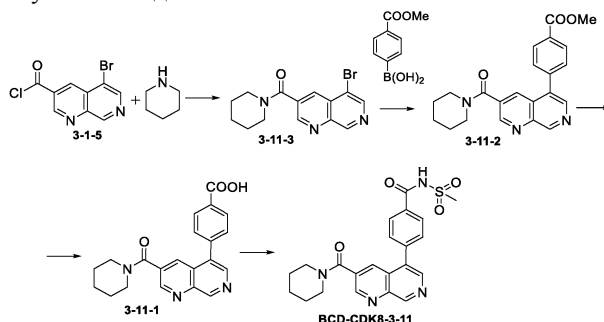
Стадия 2. Соединение 3-9-3 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 3-9-4 вместо соединения 5-2-4 и соединение 5-8-4 вместо 5-4-5.

Стадия 3. К раствору соединения 3-9-3 (205 мг, 0.51 ммоль) в 10 мл дихлорметана при перемешивании добавили 5 мл 4М раствора HCl в диэтиловом эфире. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, после отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, сушили в вакууме до постоянной массы. Получили 3-9-2. Выход 169 мг (98%).

Стадия 4. К раствору соединения 3-9-2 (169 мг, 0.50 ммоль) в 1 мл 6М раствора HCl, добавили раствор NaNO<sub>2</sub> (52 мг, 0.75 ммоль) в 0.5 мл H<sub>2</sub>O при -5°C. Через 1 ч добавили раствор KI (415 мг, 2.50 ммоль) в 0.5 мл H<sub>2</sub>O. Через 1 ч реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали 3 ч. Реакционную смесь влили в насыщенный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промыли раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт 3-9-1 в виде желтого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (98:2). Выход 132 мг (64%).

Стадия 5. Соединение BCD-CDK8-3-9 было получено аналогично соединению 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя соединение 3-9-1 вместо соединения 1-1-3 и соединение 1-4-4, вместо соединения 1-1-2.

Пример 67. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-11



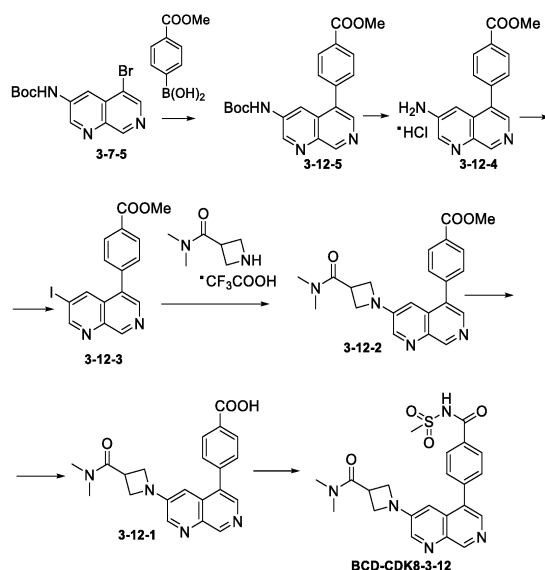
Стадия 1. Соединение 3-11-3 было получено аналогично соединению 3-1-4 (пример 58, стадия 2), используя пиперидин вместо гидрохлорида (S)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение 3-11-2 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя соединение 3-11-3 вместо 3-1-4.

Стадия 3. Соединение 3-11-1 было получено аналогично соединению 3-1-2 (пример 58, стадия 4), используя соединение 3-11-2 вместо 3-1-3.

Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-3-11 было получено аналогично соединению 3-1-1 (пример 58, стадия 5), используя соединение 3-11-1 вместо 3-1-2.

Пример 68. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-12



Стадия 1. Соединение 3-12-5 было получено аналогично соединению 3-1-3 (пример 58, стадия 3), используя соединение 3-7-5 вместо соединения 3-1-4.

Стадия 2. Соединение 3-12-4 было получено аналогично соединению 3-9-2 (пример 66, стадия 3), используя соединение 3-12-5 вместо 3-9-3.

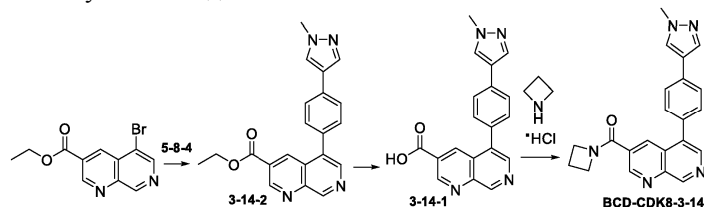
Стадия 3. Соединение 3-12-3 было получено аналогично соединению 3-9-1 (пример 66, стадия 4), используя соединение 3-12-4 вместо соединения 3-9-2.

Стадия 4. Соединение 3-12-2 было получено аналогично соединению 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя соединение 3-12-3 вместо 1-1-3 и N,N-диметилазетидин-3-карбоксамид трифторуксусной кислоты (получен по методике из Journal of Medicinal Chemistry, 53(9), 3645-3674; 2010) вместо соединения 1-1-2.

Стадия 5. Соединение 3-12-1 было получено аналогично соединению 3-1-2 (пример 58, стадия 4), используя соединение 3-12-2 вместо соединения 3-1-3.

Стадия 6. Соединение BCD-CDK8-3-12 было получено аналогично соединению 3-1-1 (пример 58, стадия 5), используя соединение 3-12-1 вместо соединения 3-1-2.

Пример 69. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-14

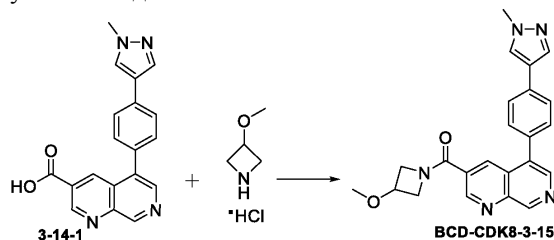


Стадия 1. Соединение 3-14-2 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя этиловый эфир 5-бром-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (получен по методике, описанной в WO 2015/014768) вместо 5-2-4 и соединение 5-8-4 вместо 5-4-5.

Стадия 2. Соединение 3-14-1 было получено аналогично соединению 3-1-2 (пример 58, стадия 4), используя соединение 3-14-2 вместо 3-1-3.

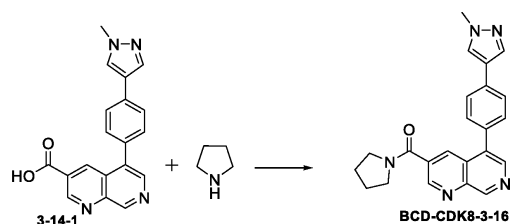
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-3-14 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1) используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример 70. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-15



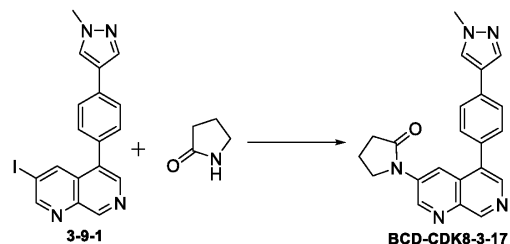
Соединение BCD-CDK8-3-15 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя гидрохлорид 3-метоксиазетидина вместо гидрохлорида азетидина и соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример 71. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-16



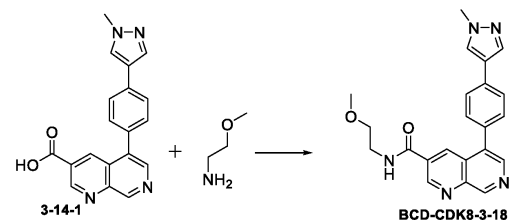
Соединение BCD-CDK8-3-16 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя пирролидин вместо гидрохлорида азетидина и соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример 72. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-17



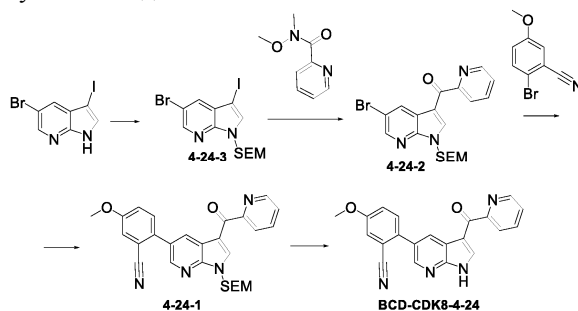
Соединение BCD-CDK8-3-17 было получено аналогично соединению 1-1-1 (пример 1, стадия 3), используя 3-9-1 вместо 1-1-3 и 2-пирролидон вместо 1-1-2.

Пример 73. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-18



Соединение BCD-CDK8-3-18 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя 2-метоксиэтиламин вместо гидрохлорида азетидина и соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример 74. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-24



Стадия 1.

К раствору 5-бром-3-йод-1H-пирроло[2,3]пиридина (6.78 г, 21 ммоль) в 70 мл ТГФ при охлаждении на ледяной бане добавили NaH (1.51 г, 63 ммоль). Суспензию перемешивали 15 мин, после чего был добавлен SEMCl (4.1 мл, 23.1 ммоль). Реакционную массу оставили перемешиваться на ночь. Затем добавили 250 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl и сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт 4-24-3 выделили в виде светло-жёлтой вязкой жидкости с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат-гексан (2:8). Выход 9.01 г (95%).

Стадия 2.

Раствор соединения 4-24-3 (3.00 г, 6.50 ммоль) в сухом ТГФ дегазировали аргоном и охладили до -77°C. Затем добавили 2.5 М раствор бутиллития в гексане (3.1 мл, 7.54 моль), перемешивали при той же температуре 15 мин. К полученному раствору был прибавлен N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамид (990 мг, 5.90 ммоль) (получен по методике, описанной в Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19(16), 4639-4642; 2009). Через 20 мин реакционную массу разбавили 200 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl, продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт 4-24-2 выделили в виде светло-жёлтого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат-гексан (1:9). Выход 1.90 г (64%).

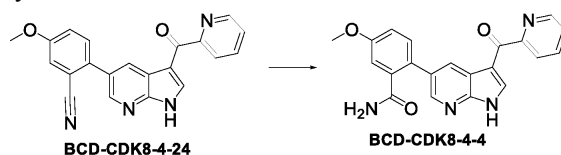
## Стадия 3.

К раствору 2-бром-5-метоксibenзонитрила (250 мг, 1.18 ммоль), растворенному в 1.5 мл 1,4-диоксана прибавили бис(пинаколато)диборан (449 мг, 1.77 ммоль), ацетат калия (139 мг, 1.41 ммоль), X-Phos (112 мг, 0.236 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (26 мг, 0.118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при 85°C в течение 2.5 ч. К полученной суспензии было добавлено соединение 4-24-2 (510 мг, 1.18 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15 г, 3.54 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (115 мг, 0.117 ммоль) и 0.5 мл воды. Реакционную массу перемешивали в инертной атмосфере 6 ч при 90°C. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт 4-24-1 выделили в виде светло-жёлтого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон-гексан (2:8). Выход 414 мг (91%).

## Стадия 4.

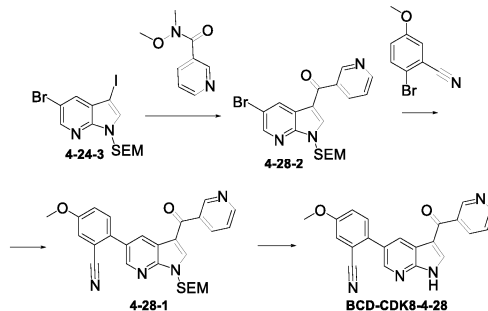
К суспензии соединения 4-24-1 (414 мг, 0.85 ммоль) в 1.5 мл дихлорметана при охлаждении ледяной баней добавили трифторуксусную кислоту (0.75 мл, 9.8 ммоль). Реакционную массу перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Затем разбавляли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт реакции BCD-CDK8-4-24 выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии в системе ацетон-гексан (5:5). Выход 157 мг (52%).

## Пример 75. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-4



К раствору соединения BCD-CDK8-4-24 (90 мг, 0.25 ммоль) в 1 мл ДМСО добавили K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 мг, 0.275 ммоль) и 0.25 мл 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакционную массу перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт реакции выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон-гексан (5:5). Выход 35 мг (37%).

## Пример 76. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-28

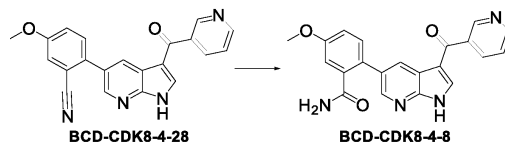


Стадия 1. Соединение 4-28-2 было получено аналогично соединению 4-24-2 (пример 74, стадия 2), используя N-метокси-N-метилпиридин-3-карбоксамид (получен по методике, описанной в Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(16), 4639-4642, 2009) вместо N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Стадия 2. Соединение 4-28-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-28-2 вместо соединения 4-24-2.

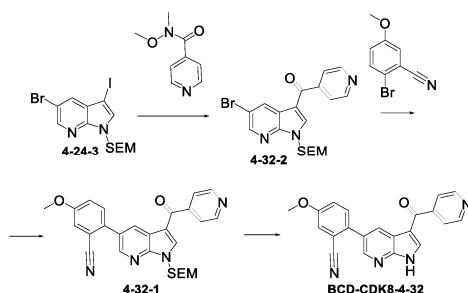
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-4-28 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-28-1 вместо соединения 4-24-1.

## Пример 77. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-8



Соединение BCD-CDK8-4-8 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-4 (пример 75), используя соединение BCD-CDK8-4-28 вместо соединения BCD-CDK8-4-24.

## Пример 78. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-32

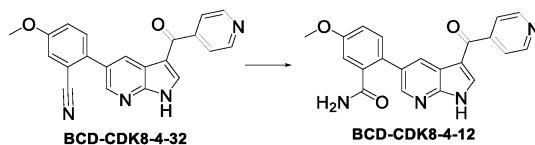


Стадия 1. Соединение 4-32-2 было получено аналогично соединению 4-24-2 (пример 74, стадия 2), используя N-метокси-N-метилпиридин-4-карбоксамид (получен по методике, описанной в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(3), 790-793, 2014), вместо N-метокси-N-метилпиридин-2-карбоксамид.

Стадия 2. Соединение 4-32-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-32-2 вместо соединения 4-24-2.

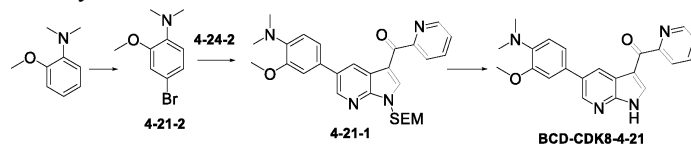
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-4-32 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-32-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 79. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-12



Соединение BCD-CDK8-4-12 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-4 (пример 75), используя соединение BCD-CDK8-4-32 вместо соединения BCD-CDK8-4-24.

Пример 80. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-21

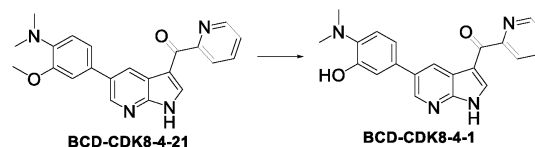


Стадия 1. К раствору 2-метокси-N,N-диметиланилина (3.00 г 19.8 ммоль) (получен по методике, описанной в *Angewandte Chemie International Edition*, 55(23), 6776-6779, 2016) в 50 мл ацетонитрила был прибавлен N-бромсукцинимид (3.71 г, 20.8 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Через 30 мин смесь разбавили 250 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой, раствором NaCl и сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 3.5 г (77%).

Стадия 2. Соединение 4-21-1 было получено аналогично 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-21-2 вместо 2-бром-5-метоксibenзонитрила.

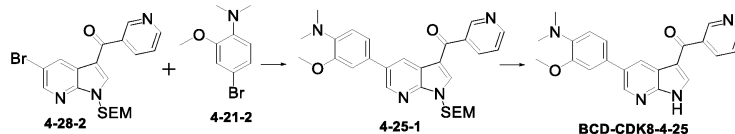
Стадия 3. Соединение BCD-CDK8-4-21 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-21-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 81. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-1



К раствору соединения BCD-CDK8-4-21 (92 мг, 0.222 ммоль) в 20 мл дихлорэтана был прибавлен AlCl<sub>3</sub> (296 мг 2.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течении 8 ч. Растворитель удалили в вакууме. К остатку добавили насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт реакции выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе дихлорметан-метанол (95:5). Выход 46 мг (52%).

Пример 82. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-25

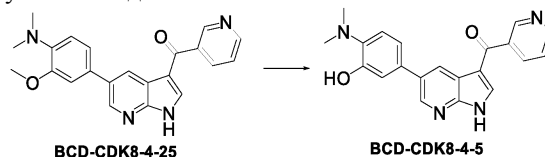


Стадия 1. Соединение 4-25-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя 4-28-2 вместо 4-24-2 и 4-21-2 вместо 2-бром-5-метоксibenзонитрила.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-25 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-25-1 вместо соединения 4-24-1.

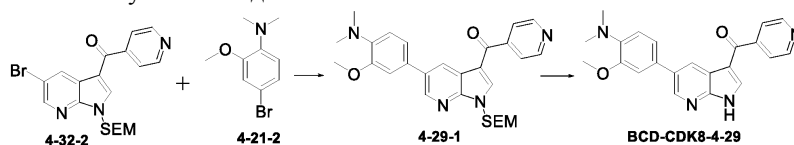


Пример 83. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-5



Соединение BCD-CDK8-4-5 было получено аналогично BCD-CDK8-4-1 (пример 81), используя соединение BCD-CDK8-4-25 вместо соединения BCD-CDK8-4-21.

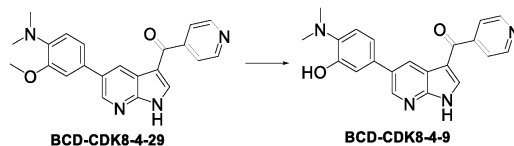
Пример 84. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-29



Стадия 1. Соединение 4-29-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя 4-32-2 вместо 4-24-2 и 4-21-2 вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

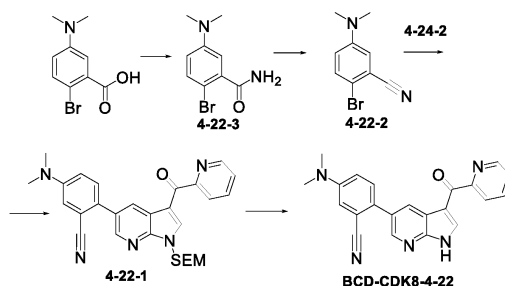
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-29 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-29-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 85. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-9



Соединение BCD-CDK8-4-9 было получено аналогично BCD-CDK8-4-1 (пример 81), используя соединение BCD-CDK8-4-29 вместо соединения BCD-CDK8-4-21.

Пример 86. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-22



Стадия 1.

К раствору 2-бром-5-(диметиламино)бензойной кислоты (7.48 г, 30.6 ммоль) (получена по методике, описанной в WO 2008/079277) в 50 мл ДМФА, добавили  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (4.92 г, 91.8 ммоль),  $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$  (7.34 г, 38.3 ммоль),  $\text{HOBT}$  (5.18 г, 38.3 ммоль) и триэтиламин (6.4 мл, 45.9 ммоль). Реакционную массу перемешивали 12 ч, после чего разбавили 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель удалили при пониженном давлении. Продукт реакции, полученный в виде белого порошка, использовали без дополнительной очистки. Выход 6.85 г (92%).

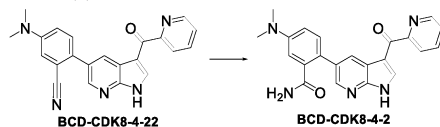
Стадия 2.

К суспензии соединения 4-22-3 (2.97 г, 12 ммоль) в 35 мл хлороформа добили  $\text{POCl}_3$  (1.71 мл, 18 ммоль). Реакционную массу перемешивали при кипении. Через 2.5 ч растворитель удалили при пониженном давлении, остаток вылили в воду со льдом, добавили  $\text{NaHCO}_3$ . Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили  $\text{MgSO}_4$ . Продукт реакции выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат-гексан (1:9). Выход 1.732 г (63%).

Стадия 3. Соединение 4-22-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-22-2 вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

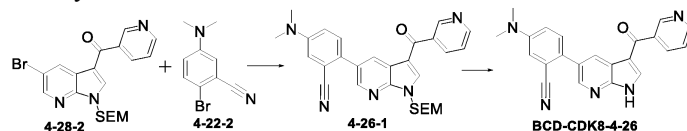
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-4-22 было получено аналогично BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-22-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 87. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-2



Соединение BCD-CDK8-4-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-4 (пример 75), используя соединение BCD-CDK8-4-22 вместо BCD-CDK8-4-24

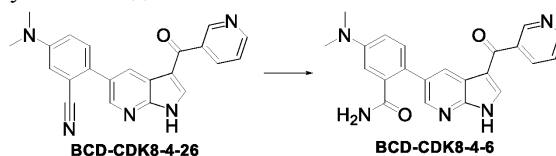
Пример 88. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-26



Стадия 1. Соединение 4-26-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-22-2 вместо 2-бром-5-метоксibenзонитрила и соединение 4-28-2 вместо соединения 4-24-2.

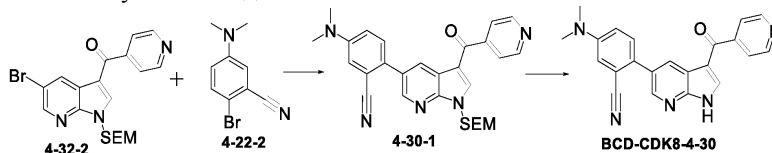
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-26 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-26-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 89. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-6



Соединение BCD-CDK8-4-6 было получено аналогично BCD-CDK8-4-4 (пример 75), используя соединение BCD-CDK8-4-26 вместо BCD-CDK8-4-24.

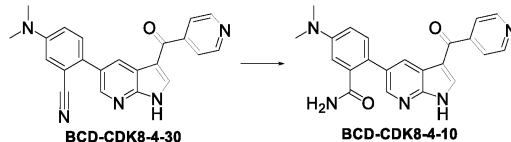
Пример 90. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-30



Стадия 1. Соединение 4-30-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-22-2 вместо 2-бром-5-метоксibenзонитрила и соединение 4-32-2 вместо соединения 4-24-2.

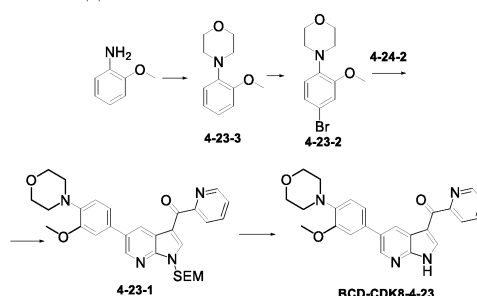
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-30 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-30-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 91. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-10



Соединение BCD-CDK8-4-10 было получено аналогично BCD-CDK8-4-4 (пример 75), используя соединение BCD-CDK8-4-30 вместо BCD-CDK8-4-24.

Пример 92. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-23



Стадия 1.

К раствору *o*-метоксианилина (2.50 г, 20 ммоль) в 20 мл ДМФА добавили 2,2'-дихлордиэтилового эфира (3.00 г, 21 ммоль),  $K_2CO_3$  (4.30 г, 40 ммоль) и KI (3.10 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C 5 ч. Далее добавили 100 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделили, промыли водой, сушили  $Na_2SO_4$ . Продукт выделили в виде серого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (95:5). Выход 3.35 г (87%).

Стадия 2.

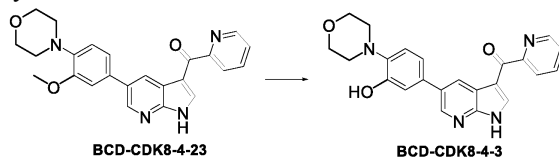
К раствору соединения 4-23-3 (3.35 г, 17 ммоль) в 40 мл ацетонитрила добавили *N*-бромсукцинимид (3.15 г, 18 ммоль) при температуре -10°C. Через 1 ч растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в дихлорметане, промыли водой, сушили  $Na_2SO_4$ . Продукт выделили в виде тёмно-серого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (95:5). Выход 4.28 г (92%).

Стадия 3. Соединение 4-23-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3),

используя соединение 4-23-2 вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

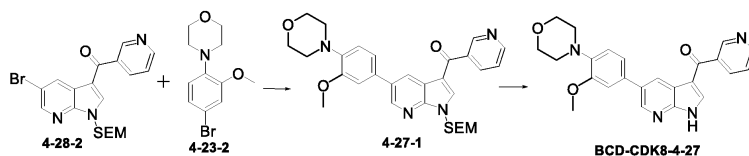
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-4-23 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-23-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 93. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-3



Соединение BCD-CDK8-4-3 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-1 (пример 81), используя соединение BCD-CDK8-4-23 вместо соединения BCD-CDK8-4-21.

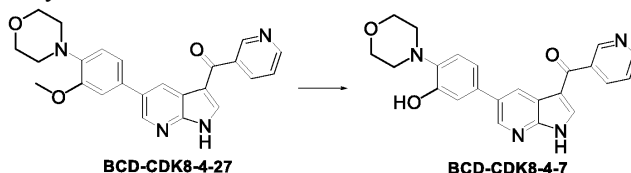
Пример 94. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-27



Стадия 1. Соединение 4-27-1 было получено аналогично 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-23-2 вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила и соединение 4-28-2 вместо соединения 4-24-2.

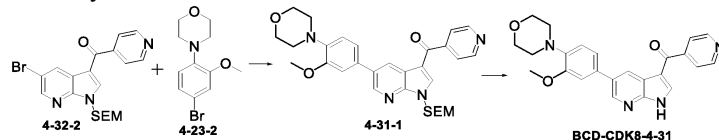
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-27 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-27-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 95. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-7



Соединение BCD-CDK8-4-7 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-1 (пример 81), используя соединение BCD-CDK8-4-27 вместо соединения BCD-CDK8-4-21.

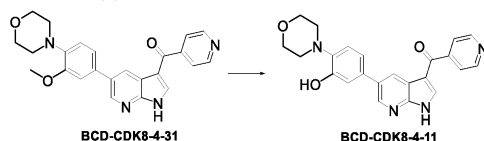
Пример 96. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-31



Стадия 1. Соединение 4-31-1 было получено аналогично 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-23-2 вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила и соединение 4-32-2 вместо соединения 4-24-2.

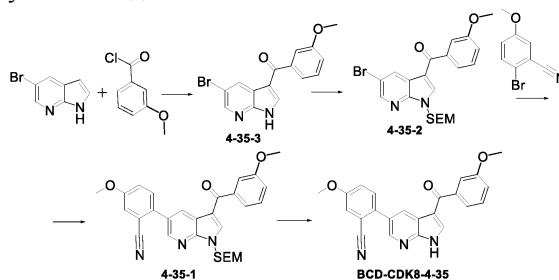
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-31 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-31-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 97. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-11



Соединение BCD-CDK8-4-11 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-1 (пример 81), используя соединение BCD-CDK8-4-31 вместо соединения BCD-CDK8-4-21.

Пример 98. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-35



Стадия 1. К раствору 5-бром-1H-пирроло[2,3]пиридина (1.00 г, 5.07 ммоль) в 30 мл дихлорэтана добавили AlCl<sub>3</sub> (2.71 г, 20.3 ммоль), полученную суспензию перемешивали 15 мин, затем был добавлен раствор хлорангидрида м-метоксибензойной кислоты (862 мг, 5.07 ммоль) в 10 мл дихлорэтана. Реакци-

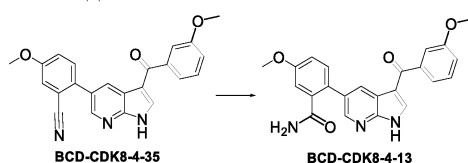
онную массу перемешивали при температуре кипения растворителя 1.5 ч. Растворитель удалили в вакууме. К остатку прибавили воду со льдом и насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Суспензию отфильтровали, осадок сушили в вакуумном шкафу, получив продукт реакции в виде белого порошка. Выход 928 мг (56%).

Стадия 2. Соединение 4-35-2 было получено аналогично соединению 4-24-3 (пример 74, стадия 1), используя соединение 4-35-3 вместо 5-бром-3-йод-1H-пиролло[2,3]пиридина.

Стадия 3. Соединение 4-35-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-35-2 вместо соединения 4-24-2.

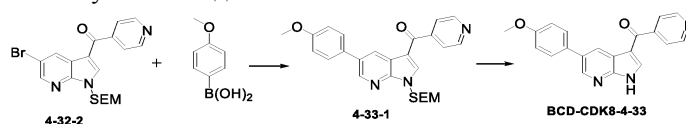
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-4-35 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-35-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 99. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-13



Соединение BCD-CDK8-4-13 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-4 (пример 75), используя соединение BCD-CDK8-4-35 вместо соединения BCD-CDK8-4-24.

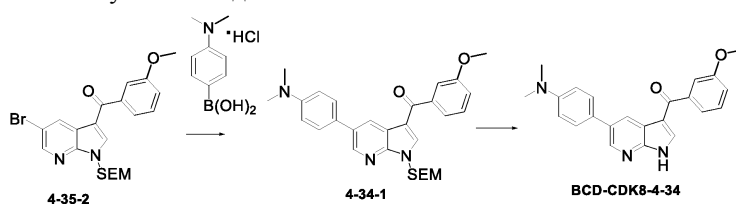
Пример 100. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-33



Стадия 1. Соединение 4-33-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 4-32-2 вместо соединения 5-2-4 и 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-33 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-33-1 вместо соединения 4-24-1.

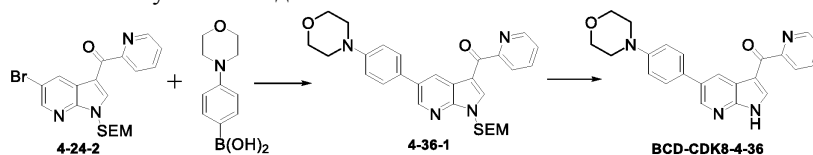
Пример 101. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-34



Стадия 1. Соединение 4-34-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 4-35-2 вместо соединения 5-2-4.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-34 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-34-1 вместо соединения 4-24-1.

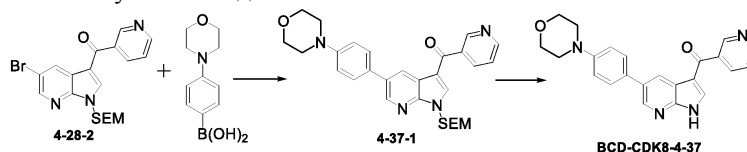
Пример 102. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-36



Стадия 1. Соединение 4-36-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 4-24-2 вместо соединения 5-2-4 и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-36 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-36-1 вместо 4-24-1.

Пример 103. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-37

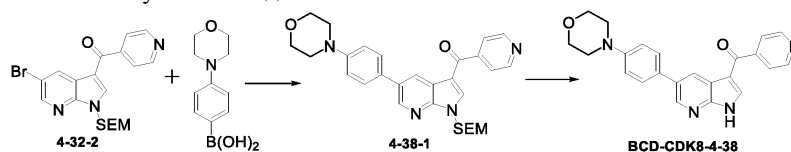


Стадия 1. Соединение 4-37-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя 4-28-2 вместо 5-2-4 и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-37 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24

(пример 74, стадия 4), используя соединение 4-37-1 вместо 4-24-1.

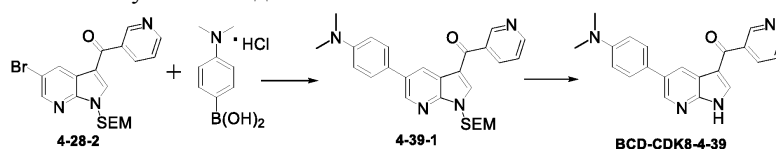
Пример 104. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-38



Стадия 1. Соединение 4-38-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя 4-32-2 вместо 5-2-4 и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-38 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-38-1 вместо соединения 4-24-1.

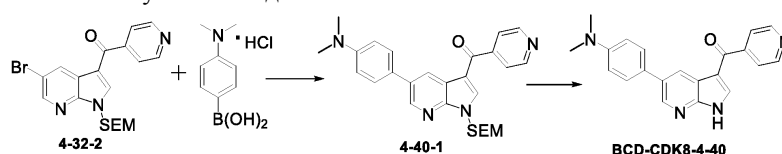
Пример 105. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-39



Стадия 1. Соединение 4-39-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя соединение 4-28-2 вместо соединения 5-2-4.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-39 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-39-1 вместо соединения 4-24-1.

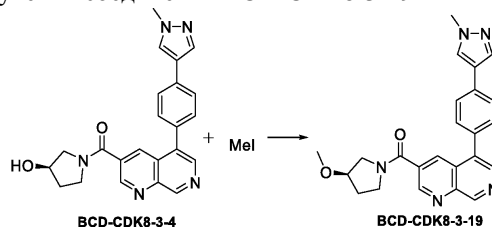
Пример 106. Способ получения соединения BCD-CDK8-4-40



Стадия 1. Соединение 4-40-1 было получено аналогично соединению 5-2-3 (пример 29, стадия 2), используя 4-32-2 вместо 5-2-4.

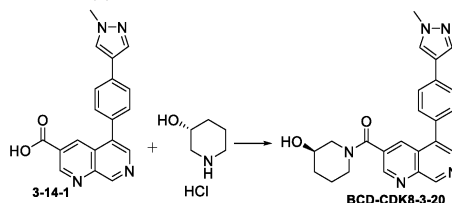
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-4-40 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-40-1 вместо 4-24-1.

Пример 107. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-19



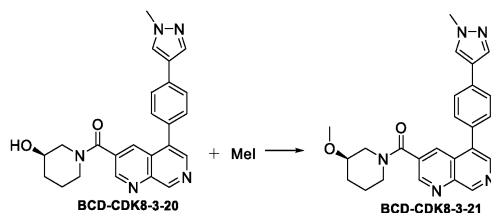
BCD-CDK8-3-4. (35 мг, 0.088 ммоль, 1.00 экв.) растворили в 2 мл ТГФ и присыпали порциями NaN (5 мг, 0.114 ммоль, 1.30 экв., 60% суспензия в минеральном масле) при охлаждении ледяной баней. Смесь перемешивали в течение 15 мин при охлаждении, а затем еще 30 мин при комнатной температуре. Далее при перемешивании и охлаждении водяной баней по каплям добавили йодистый метил (9 мкл, 0.150 ммоль, 1.7 экв.), через 5 мин реакционную смесь довели до комнатной температуры. Через 1 ч влили 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические слои промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (96:4) в виде светло-жёлтого порошка. Выход 18 мг (50%).

Пример 108. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-20



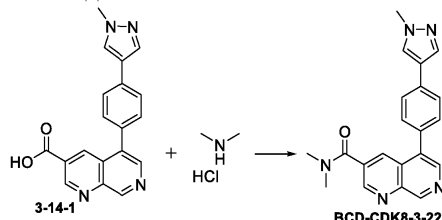
Соединение BCD-CDK8-3-20 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и гидрохлорид (S)-3-гидроксипиперидин вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 109. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-21



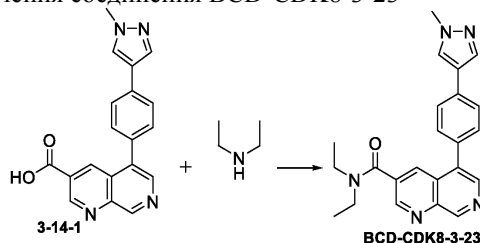
Соединение BCD-CDK8-3-21 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-19 (пример 107), используя соединение BCD-CDK8-3-20 вместо BCD-CDK8-3-4

Пример 110. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-22



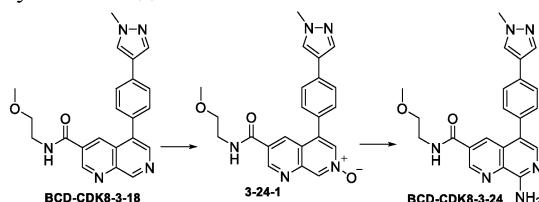
Соединение BCD-CDK8-3-22 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и гидрохлорид диметиламина вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 111. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-23



Соединение BCD-CDK8-3-23 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и диэтиламин вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 112. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-24



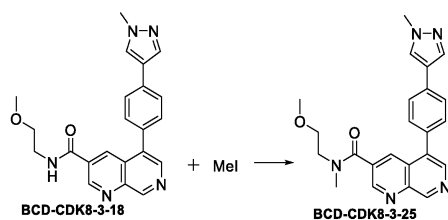
Стадия 1.

Соединение BCD-CDK8-3-18 (110 мг, 0.283 ммоль, 1.00 экв.) растворили в 5 мл дихлорметана и присыпали порциями м-хлорпербензойную кислоту (66 мг, 0.326 ммоль, 1.15 экв.). Через 1 ч влили 15 мл воды и 5 мл дихлорметана, добавили 1М раствор гидроксида натрия до pH 8. Органический слой отделили, водный слой дополнительно проэкстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт реакции выделили в виде желтого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента этилацетат-дихлорметан-метанол (5:4.7:0.3). Выход 65 мг (57%).

Стадия 2.

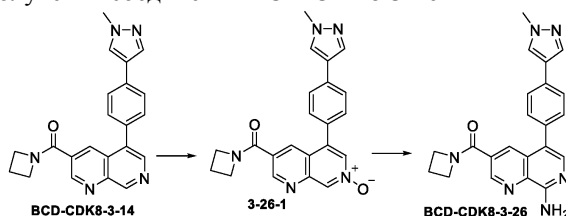
Соединение CDK8-3-24-1 (30 мг, 0.074 ммоль, 1.00 экв.) растворили в 2 мл пиридина и присыпали п-тозилхлорид (17 мг, 0.089 ммоль, 1.20 экв.). Оставили при перемешивании на 1 ч при комнатной температуре. Отогнали растворитель, прилили к реакционной смеси 3 мл этаноламина, перемешивали при 35°C (в водяной бане) в течение 3 ч, после чего к реакционной смеси прилили 50 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, сушили в вакууме, получили продукт в виде желтого порошка. Выход 25 мг (83%).

Пример 113. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-25



Соединение BCD-CDK8-3-25 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-19 (пример 107), используя соединение BCD-CDK8-3-18 вместо BCD-CDK8-3-4, а также ДМФА вместо ТГФ в качестве растворителя.

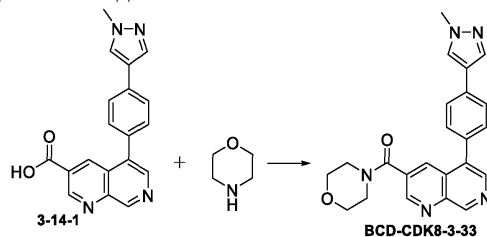
Пример 114. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-26



Стадия 1. Соединение 3-26-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-14 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

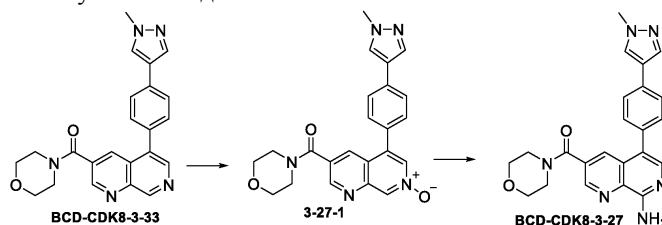
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-26 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-26-1 вместо соединения 3-24-1.

Пример 115. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-33



Соединение BCD-CDK8-3-33 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и морфолин вместо гидрохлорида азетидина.

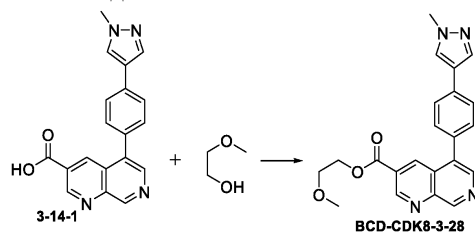
Пример 116. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-27



Стадия 1. Соединение 3-27-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-33 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

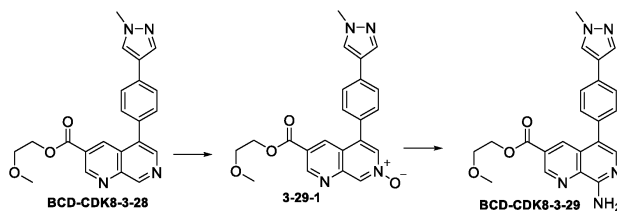
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-27 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-27-1 вместо соединения 3-24-1.

Пример 117. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-28



Соединение BCD-CDK8-3-28 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и 2-метоксиэтанол вместо гидрохлорида азетидина.

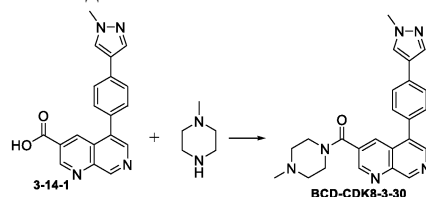
Пример 118. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-29



Стадия 1. Соединение 3-29-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-28 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

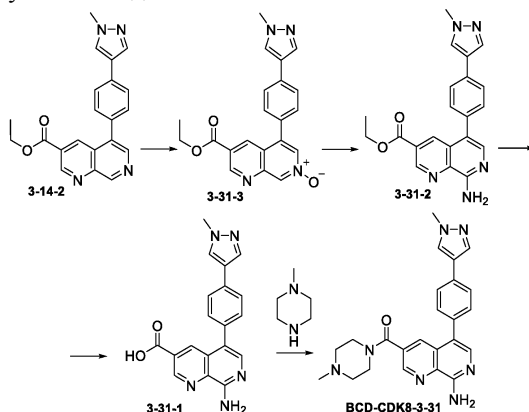
Стадия 2. К раствору соединения 3-29-1 (132 мг, 0.323 ммоль) в 5 мл пиридина добавили п-тозилхлорид (80 мг, 0.42 ммоль), реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре. К полученному раствору добавили этаноламин (20 мг 0.323 ммоль). После часа перемешивания дополнительно добавили этаноламин (30 мг, 0.484 ммоль). Через 1.5 ч перемешивания реакционную массу вылили в воду, продукт экстрагировали этилацетатом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол 95:5. Выход 48 мг (37%).

Пример 119. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-30



Соединение BCD-CDK8-3-30 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и N-метилпиперазин вместо гидрхлорида азетидина.

Пример 120. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-31



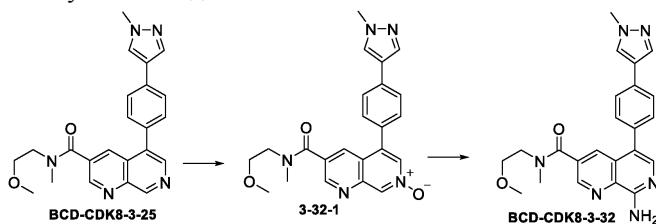
Стадия 1. Соединение 3-31-3 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение 3-14-2 вместо соединения BCD-CDK8-3-18

Стадия 2. Соединение 3-31-2 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-29 (пример 118, стадия 2), используя соединение 3-31-3 вместо соединения 3-29-1.

Стадия 3. Соединение 3-31-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6а (пример 2), используя соединение 3-31-2 вместо соединения BCD-CDK8-1-6е

Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-3-31 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-5-2 (пример 29, стадия 5), используя соединение 3-31-1 вместо соединения 5-2-1 и N-метилпиперазин вместо гидрхлорида (R)-3-гидрокси-пирролидина.

Пример 121. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-32

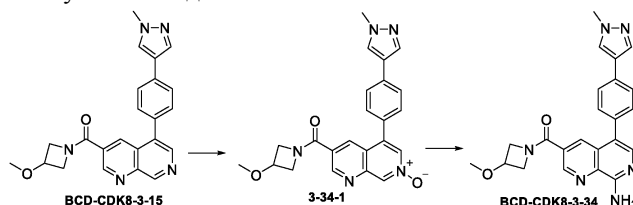


Стадия 1. Соединение 3-32-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-25 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-32 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-32-1 вместо соединения 3-24-1.



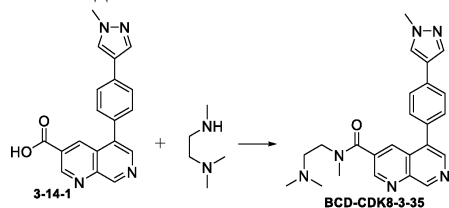
Пример 122. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-34



Стадия 1. Соединение 3-34-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-15 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

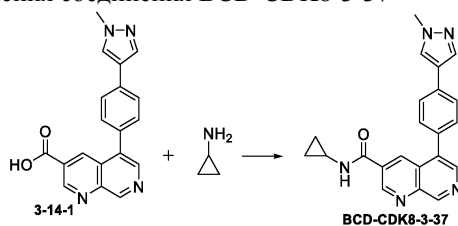
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-34 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-34-1 вместо соединения 3-24-1.

Пример 123. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-35



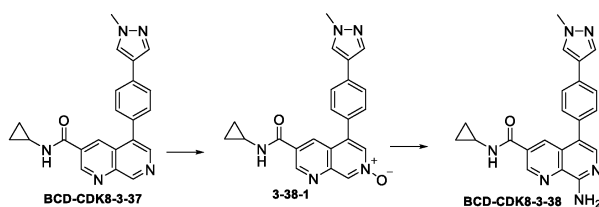
Соединение BCD-CDK8-3-35 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и N,N,N'-триметилендиамин вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 124. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-37



Соединение BCD-CDK8-3-37 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и циклопропиламин вместо гидрохлорида азетидина.

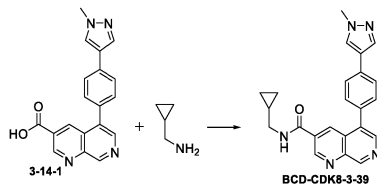
Пример 125. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-38



Стадия 1. Соединение 3-38-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-37 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

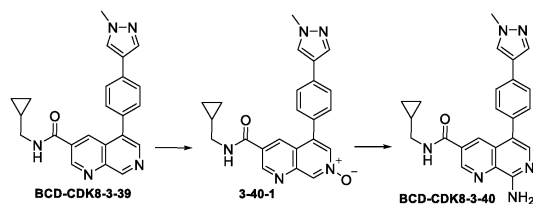
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-38 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-38-1 вместо соединения 3-24-1.

Пример 126. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-39



Соединение BCD-CDK8-3-39 было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение 3-14-1 вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и циклопропилметанамина вместо гидрохлорида азетидина.

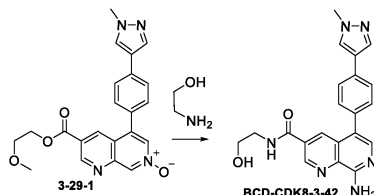
Пример 127. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-40



Стадия 1. Соединение 3-40-1 было получено аналогично соединению 3-24-1 (пример 112, стадия 1), используя соединение BCD-CDK8-3-39 вместо соединения BCD-CDK8-3-18.

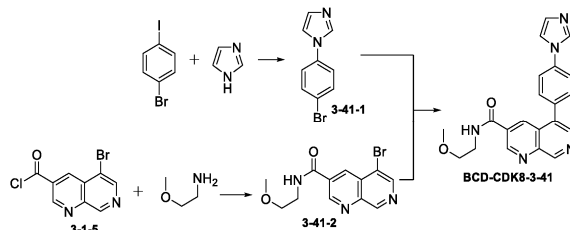
Стадия 2. Соединение BCD-CDK8-3-40 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-40-1 вместо соединения 3-24-1.

Пример 128. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-42



Соединение BCD-CDK8-3-42 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-3-24 (пример 112, стадия 2), используя соединение 3-29-1 вместо соединения 3-24-1.

Пример 129. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-41



Стадия 1.

Через суспензию бензотриазола (84 мг, 0.7 ммоль, 0.2 экв) и йодида меди (I) (135 мг, 0.7 ммоль, 0.2 экв) в 20 мл ДМСО пропускали азот в течении 30 мин. Затем внесли 1-бром-4-йодбензол (1.00 г, 3.5 ммоль, 1 экв.), имидазол (265 мг, 3.8 ммоль, 1.1 экв) и трет-бутилат калия (595 мг, 5.3 ммоль, 1.5 экв). Реакционную смесь перемешивали в закрытой колбе в течение 3 ч при 140°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали через целит, осадок промыли 3 раза этилацетатом, маточный раствор промыли водой и раствором NaCl (2×50 мл). Органический слой отделили, промыли водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт выделили в виде серого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (7:3). Выход 430 мг (55%).

Стадия 2.

Соединение 3-41-2 было получено аналогично соединению 3-1-4 (пример 58, стадия 2), используя 2-метоксиэтиламин вместо (S)-3-(трет-бутилдифенилсилокси)пирролидина.

Стадия 3.

Соединение BCD-CDK8-3-41 было получено аналогично соединению 5-4-4 (пример 33, стадия 2), используя соединение 3-41-2 вместо соединения 5-2-4 и соединение 3-41-1 вместо соединения 5-4-5.

Пример 130. Анализ полученных соединений

Чистота и строение полученных соединений была подтверждена методом хромато-масс-спектрометрии LC/MS и спектроскопии <sup>2</sup>H ЯМР (табл. 1)

Данные на оборудование:

Хромато-масс-спектрометрия

Наименование	Производитель, страна
Жидкостный хроматограф Agilent Triple Quad LC/MS:	Agilent, США
Автосамплер Agilent 1200	
Колоночный термостат Agilent 1200	
Дегазатор Agilent 1200	
Термостат автосэмплера Agilent 1200	
МС-детектор Agilent 6410 QQQ	
УФ-детектор Agilent 1200	
Насос Agilent 1200	

## Спектрометр ЯМР

Наименование	Производитель, страна	Модель, основные характеристики
ЯМР спектрометр	Германия	AVANCE III, 400 MHz

Таблица. 1 Аналитические данные для примеров соединений

Шифр	ESI-MS. [M+H] <sup>+</sup>	ЯМР <sup>1</sup> H, δ, мд
<b>BCD-CDK8-1-1</b>	490.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.95–11.55 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.69–6.60 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 2H), 4.02–3.96 (m, 2H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-1-2</b>	399.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-3</b>	372.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.71–3.25 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 6H).
<b>BCD-CDK8-1-4</b>	429.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.52–6.50 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.35–3.32 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-5</b>	344.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28–8.06 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.31–2.20 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-6E</b>	427.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63–7.60 (m, 3H), 7.31 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H),

		4.09 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76–3.65 (m, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-6A</b>	413.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.62 (s, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-6</b>	412.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20–8.10 (m, 3H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19–4.06 (m, 2H), 4.05–3.94 (m, 2H), 3.79–3.67 (s, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-7E</b>	445.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.49–6.33 (m, 2H), 4.12–4.05 (m, 2H), 4.01–3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75–3.65 (m, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-7A</b>	431.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.48–6.36 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 2H), 3.99–3.96 (m, 2H), 3.76–3.65 (m, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-7</b>	430.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15–8.07 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.45–6.37 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.75–3.64 (m, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-8</b>	447.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.04 (s, 1H), 8.36–8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.10–4.05 (m, 2H), 3.96–3.88 (m, 2H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.61–3.52 (m, 4H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.43–3.38 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-9</b>	406.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.35–3.32 (m, 2H), 2.98 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-1-10</b>	321.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.34–2.22 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-11</b>	338.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.28–4.20 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.24 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-1-12</b>	393.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.18 (s, 1H), 7.57–7.53 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.61–3.53 (m, 4H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.34 (t, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-13</b>	424.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.07–3.98 (m, 2H), 3.94–3.86 (m, 2H), 3.85–3.74 (m, 1H), 3.62–3.54 (m, 4H), 3.51–3.43 (m, 2H), 3.37–3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-1-14</b>	447.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H).

<b>BCD-CDK8-1-15E</b>	354.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.06–4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.29–2.18 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-15A</b>	340.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.08–4.03 (m, 4H), 2.32–2.24 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-15</b>	339.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.57 (s, 1H), 8.14–8.02 (m, 3H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 4.12–3.98 (m, 4H), 2.36–2.21 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-16</b>	386.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.83–7.81 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70–3.34 (m, 4H), 1.66–1.41 (m, 6H).
<b>BCD-CDK8-1-17</b>	443.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.54–6.48 (m, 2H), 4.09–4.02 (m, 2H), 3.95–3.88 (m, 5H), 3.86–3.76 (m, 1H), 3.61–3.53 (m, 4H), 3.49–3.44 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-18</b>	358.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87–7.80 (m, 4H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.39–4.27 (m, 2H), 4.12–4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33–2.21 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-19</b>	461.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.09–4.01 (m, 2H), 3.96–3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87–3.76 (m, 1H), 3.61–3.50 (m, 4H), 3.49–3.40 (m, 2H), 3.36–3.30 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-20</b>	461.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 2H), 4.05–3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.60–3.53 (m, 4H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.36–3.32 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-1-21A</b>	467.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.17 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.92–3.74 (m, 2H), 3.53–3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18–3.06 (m, 1H).
<b>BCD-CDK8-1-21</b>	466.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11–8.09 (m, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 13.3, 1.6 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.93–3.81 (m, 2H), 3.52–3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.20–3.08 (m, 1H).
<b>BCD-CDK8-3-1</b>	441.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.49 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.09, 5.02 (2d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H, ротaмеры), 4.33, 4.25 (2s, 1H, ротaмеры), 3.23–3.59 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.83–1.99 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-2</b>	386.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 28.6, 3.6 Hz, 1H), 4.40–4.18 (m, 1H), 3.68–3.14 (m, 4H), 2.06–1.66 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-3</b>	363.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.40 (s, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 32.7, 3.7 Hz, 1H),

		4.30 (d, $J = 36.4$ Hz, 1H), 3.67–3.20 (m, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.01–1.76 (d, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-4</b>	400.1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.46 (s, 1H), 9.17 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 2H), 5.00 (dd, $J = 25.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.40–4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67–3.40 (m, 4H), 2.04–1.73 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-5</b>	405.1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.13–4.88 (br d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.68–3.38 (m, 5H), 3.26 (m, 4H), 2.04–1.79 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-6</b>	350.1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.46 (s, 1H), 9.19 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.05, 4.97 (2d, $J = 3.8$ Hz, 1H, ротaмеры), 4.35, 4.25 (2s, 1H, ротaмеры), 3.87 (s, 3H), 3.65–3.19 (m, 4H), 2.03–1.75 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-8</b>	376.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.39 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-3-9</b>	455.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.11 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.30–4.21 (m, 2H), 4.20–4.12 (m, 2H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60–3.52 (m, 4H), 3.51–3.44 (m, 2H), 3.36–3.27 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-11</b>	439.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.30 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.12–8.20 (m, 3H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (2H в сигнале $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.61 (d, $J = 3.9$ Hz, 4H), 1.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-12</b>	454.1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 13.12–11.51 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 4.21–4.11 (m, 2H), 3.98–3.86 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-3-13</b>	441.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 12.25 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22–9.14 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.79–7.71 (m, 2H), 4.40–4.32, 4.30–4.23 (2m, 1H, ротaмеры), 3.63–3.16 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.05–1.77 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-14</b>	370.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 9.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.36–4.32 (m, 2H), 4.12–4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.33–2.26 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-15</b>	400.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.49 (s, 1H), 9.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.50–4.48 (m, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 4.20–4.18 (m, 1H), 3.95–3.87 (m, 4H), 3.22 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-3-16</b>	384.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87–7.72 (m, 2H), 7.69–7.50 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30–3.36 (m, 4H), 2.00–1.73 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-3-17</b>	370.1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 9.35 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.18–2.06 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-18</b>	388.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.51 (s, 1H), 9.46 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70

		(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.84–4.25 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-19	414.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84–7.74 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 2H), 4.08–3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66–3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.05–1.89 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-20	414.2	-
BCD-CDK8-3-21	428.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.10–9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34–8.20 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84–7.76 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 2H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55–3.15 (m, 4H), 3.31 (в сигнале H <sub>2</sub> O, 3H), 1.89–1.30 (s, 4H).
BCD-CDK8-3-22	358.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-23	386.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99–7.97 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48–3.46 (m, 2H), 3.26–3.25 (m, 2H), 1.19–1.14 (m, 3H), 1.10–1.06 (m, 3H).
BCD-CDK8-3-24	403.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.2–9.12 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22–7.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.50–3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-25	402.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.46 (s, 1H), 9.13–9.01 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35–8.26 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (m, 4H).
BCD-CDK8-3-26	385.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 4.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35–2.23 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-27	415.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16–8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75–3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-28	389.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.56 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.85–8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.51–4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-29	404.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 4.48–4.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69–3.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-30	207.2 [M+2H] <sup>+</sup> /2, 413.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75–3.6 (m, 2H), 3.5–3.3 (m, 2H), 2.45–2.20 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-31	214.6 [M+2H] <sup>+</sup> /2, 428.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75–3.55 (m, 2H), 3.51–3.40 (m, 2H), 2.43–2.25 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-32	417.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) $\delta$ 8.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.88 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61–3.39 (m, 4H), 3.18 (br s, 3H), 3.01 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-33	400.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34–8.30 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74–3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-34	415.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 2H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H).

<b>BCD-CDK8-3-35</b>	415.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) δ 9.46 (s, 1H), 9.12–9.02 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47–3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.50–2.35 (m, 2H), 2.05 (br s, 6H).
<b>BCD-CDK8-3-37</b>	370.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 9.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91–2.86 (m, 1H), 0.75–0.72 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-38</b>	385.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.89–2.85 (m, 1H), 0.74–0.72 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-39</b>	384.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21–3.17 (m, 2H), 1.08–1.01 (m, 1H), 0.47–0.43 (m, 2H), 0.26–0.22 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-40</b>	399.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 9.00 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.04–1.02 (m, 1H), 0.46–0.43 (m, 2H), 0.25–0.23 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-3-41</b>	374.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.12–9.03 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03–7.86 (m, 3H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.52–3.42 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-3-42</b>	389.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 8.90 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.80–4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.41–3.35 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-4-1</b>	359.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80–8.76 (m, 2H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12–8.03 (m, 2H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-2</b>	193.6 386.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.69–12.59 (m, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.80 (dt, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.09–8.05 (m, 2H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-3</b>	401.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.69 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.11–8.04 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.82–3.72 (m, 4H), 3.08–2.96 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-4</b>	187.1 373.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15–8.03 (m, 2H), 7.78–7.62 (m, 2H), 7.47–7.29 (m, 2H), 7.18–7.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-5</b>	180.1 359.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.78 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.27–8.16 (m, 2H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.18–7.09 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-6</b>	193.6 386.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.73 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.22–8.17 (m, 2H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-7</b>	201.1 401.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.86 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz,



		1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.26–7.18 (m, 2H), 7.16–7.08 (m, 1H), 3.87–3.77 (m, 4H), 3.23–3.05 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-8</b>	373.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.79 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.24–8.18 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-9</b>	180.2 359.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.51–11.76 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 2H), 8.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 7.18–7.09 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-10</b>	386.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-11</b>	201.0 401.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.83–8.77 (m, 2H), 8.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77–7.70 (m, 2H), 7.21–7.13 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81–3.71 (m, 4H), 3.06–2.99 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-12</b>	373.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76–7.68 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-13</b>	402.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.67 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.85 (2s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-21</b>	187.1 373.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.72 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12–8.03 (m, 2H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-22</b>	368.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.69 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.82–8.74 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.03 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17–7.08 (m, 2H), 3.06 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-23</b>	415.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.62 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.04 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.69–7.60 (m, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82–3.74 (m, 4H), 3.09–3.01 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-24</b>	355.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.87 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.85–8.78 (m, 2H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12–8.03 (m, 2H), 7.71–7.65 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-25</b>	187.1 373.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.80 (s, 1H), 9.04–8.94 (m, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.73–8.65 (m, 2H), 8.27–8.19 (m, 2H), 7.61 (ddd, $J = 7.8, 4.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.28–7.17 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-26</b>	368.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.91 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26–8.20 (m, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).

<b>BCD-CDK8-4-27</b>	415.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.83 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 8.29–8.17 (m, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79–3.73 (m, 4H), 3.06–2.99 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-28</b>	355.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-29</b>	187.1 373.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.85 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 8.74–8.64 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.30–7.18 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-30</b>	368.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.00 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-31</b>	415.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.91 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.31–7.22 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82–3.74 (s, 4H), 3.11–3.03 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-32</b>	355.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-33</b>	330.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.87 (s, 1H), 8.83–8.78 (m, 2H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-34</b>	372.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-35</b>	384.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), δ 7.61 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-4-36</b>	385.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83–8.77 (m, 2H), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.12–8.05 (m, 2H), 7.71–7.62 (m, 3H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.85–3.70 (m, 4H), 3.23–3.14 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-37</b>	385.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.25–8.19 (m, 2H), 7.67–7.57 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.84–3.72 (m, 4H), 3.23–3.14 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-38</b>	385.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.84–8.76 (m, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.80–7.70 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.85–3.70 (m, 4H), 3.25–3.13 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-4-39</b>	343.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 8.23–8.18 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 3H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-4-40</b>	343.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.83–8.78 (m, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.3

		Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76–7.71 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
<b>BCD-CDK8-5-1</b>	438.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.24 (br s, 1H), 8.99 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.26–8.20 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.87–3.73 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.19–3.305 (m, 2H), 1.75–1.55 (m, 4H), 1.54–1.22 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-1Cl</b>	472.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.25 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 3.86–3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, в сигнале H <sub>2</sub> O), 3.22–3.11 (m, 2H), 1.73–1.58 (m, 4H), 1.56–1.24 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-2i</b>	361.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.86 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.11–4.82 (m, 1H), 4.51–4.03 (m, 1H), 3.80–3.36 (m, 2H), 3.25–2.56 (m, 8H), 2.14–1.58 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-2</b>	362.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.91 (dd, $J = 4.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.15–8.07 (m, 2H), 7.90–7.85 (m, 1H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.53–7.44 (m, 1H), 6.91–6.80 (m, 2H), 5.41–4.55 (m, 1H), 4.45–4.36, 4.26–4.16 (2m, ротамеры, 1H), 3.81–3.60 (m, 2H), 3.34–3.23 (m, 1H), 3.19–3.09, 2.99–2.90 (2m, ротамеры, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.11–1.71 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-3i</b>	403.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.69–8.74 (br s 1H), 9.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06–3.84 (m, 4H), 3.83–3.73 (m, 4H), 3.65–3.30 (m, 4H), 3.14–3.05 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-5-3</b>	404.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.98–3.67 (m, 8H), 3.65–3.34 (m, 2H), 3.27–3.07 (m, 6H).
<b>BCD-CDK8-5-4i</b>	382.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13.04 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.34–7.97 (m, 5H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.28, 6.67 (2 brs, 1H), 3.65–3.09 (m, 4H), 1.67–1.36 (m, 6H).
<b>BCD-CDK8-5-4</b>	383.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 13.02 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.37–7.87 (m, 5H), 7.86–7.69 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.96–3.63 (m, 2H), 3.23–3.00 (m, 2H), 1.78–1.53 (m, 4H), 1.52–1.21 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-5</b>	410.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.26 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26–8.18 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.26–4.16 (m, 2H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35–2.22 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-5Cl</b>	444.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.29–4.13 (m, 2H), 4.13–3.97 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.37–2.18 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-6</b>	319.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.34–2.25 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-7i</b>	361.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17–6.47 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.21–4.79 (m, 1H), 4.52–4.04 (m, 1H), 3.81–4.45 (m, 2H), 3.17–2.65 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.05–1.61 (m, 2H).

<b>BCD-CDK8-5-7</b>	362.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.90 (dd, <i>J</i> = 4.3, 0.7 Hz, 1H), 8.15–8.05 (m, 2H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.51–7.43 (m, 1H), 6.92–6.80 (m, 2H), 5.11, 4.98 (2d, <i>J</i> = 3.1, 3.4 Hz, рогамеры, 1H), 4.45–4.37, 4.25–4.17 (2m, рогамеры, 1H), 3.81–3.60 (m, 2H), 3.34–3.23 (m, 1H), 3.18–3.09, 2.99–2.89 (2m, рогамеры, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.08–1.71 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-8i</b>	396.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79–7.69 (m, 4H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48–3.09 (m, 4H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.52–1.36 (m, 2H), 1.31–1.20 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-5-8</b>	397.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21–8.13 (m, 2H), 7.98–7.89 (m, 2H), 7.81–7.70 (m, 4H), 7.50 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86–3.68 (m, 2H), 3.20–3.05 (m, 2H), 1.76–1.57 (m, 4H), 1.53–1.20 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-1</b>	417.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.85–3.74 (m, 4H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.28–3.19 (m, 4H), 2.78–2.64 (m, 2H), 2.32–2.19 (m, 1H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.73–1.57 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-2</b>	440.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.34 (s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.24–8.07 (m, 3H), 7.99–7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 5.11–4.87 (m, 1H), 4.40–4.17 (m, 1H), 4.20–3.99 (m, 1H), 3.69–3.42 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.04–1.68 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-3</b>	229.8 [M+2H] <sup>2+</sup> /2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.57 (s,

	458.4 [M+H] <sup>+</sup>	2H), 3,35 (m, 2H, в сигнале H <sub>2</sub> O), 2.96–2.84 (m, 2H), 2.51–2.25 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 2H), 1.11 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-6-4</b>	385.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13.00 (br s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.28–7.90 (m, 2H), 8.21–8.09 (m, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 4.50–4.35 (m, 1H), 4.32–4.18 (m, 2H), 4.16–4.01 (m, 1H), 3.95–3.77 (m, 1H), 3.23 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-6-5</b>	410.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.34 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.23–8.11 (m, 3H), 8.06–7.99 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.33–2.21 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-6</b>	440.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.86–3.45 (m, 8H), 3.42 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-6-7</b>	222.8 444.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56–7.46 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.76–3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.77–2.63 (m, 2H), 2.50–2.30 (m, 8H), 2.30–2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.71–1.56 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-8</b>	431.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.83–3.73 (m, 4H), 3.43–3.32 (m, 2H), 3.28–3.18 (m, 4H), 2.99–2.83 (m, 2H), 2.16–2.02 (m, 2H), 1.54–1.40 (m, 2H), 1.12 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-6-9</b>	440.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.20–8.09 (m, 3H), 7.99–7.88 (m, 2H), 7.61–7.51 (m, 3H), 5.03, 4.97 (2d, <i>J</i> = 3.3 Hz, ротамеры, 1H),
		4.36–4.28, 4.27–4.20 (2m, ротамеры, 1H), 3.66–3.40 (m, 3H), 3.49–3.32, 3.26–3.19 (2m, ротамеры, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.04–1.73 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-10</b>	399.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.35–8.31 (m, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.63–4.54 (m, 1H), 4.44–4.37 (m, 2H), 4.27–4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.39 (s, 3H).
<b>BCD-CDK8-6-11</b>	369.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19–8.13 (m, 2H), 8.03–7.97 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.61–7.54 (m, 3H), 4.34–4.24 (m, 2H), 4.10–4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34–2.22 (m, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-12</b>	383.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.93–7.85 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56–3.34 (m, 4H), 1.96–1.78 (m, 4H).
<b>BCD-CDK8-6-13</b>	369.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.19 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.69–7.60 (m, 3H), 3.95–3.88 (m, 5H), 2.58–2.52 (m, 2H), 2.08 (qv, 2H).
<b>BCD-CDK8-6-14</b>	387.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.83–8.76 (m, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51–3.39 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).

Пример 131. Определение химической стабильности

Химическую стабильность соединений, описанных в настоящем документе, определяли в искусственном кишечном соке и плазме крови человека.

В качестве искусственного кишечного сока использовали SGF без ферментов концентрат, pH=1,4

(Sigma Ireland, cat#01651). Исходный раствор кандидата (10 мМ в ДМСО) разводили рабочим раствором SGF до концентрации 10 мкМ (испытуемый раствор). Испытуемый раствор выдерживали в твердотельном термостате 2 ч при температуре 37°C. Методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США) определяли площади пиков соединений в испытуемых образцах, соответствующие начальному времени испытания (до выдерживания) и конечному времени испытания (после выдерживании в твердотельном термостате 2 ч при температуре 37°C). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Определяли количество вещества в образце в % после термостатирования.

Определение стабильности в плазме крови человека приводили с использованием пулированной плазмы крови человека, взятой у десяти здоровых доноров. Исходный раствор кандидата (10 мМ в ДМСО) разводили пулированной плазмой крови до концентрации 10 мкМ (испытуемый раствор). Испытуемый раствор выдерживали в твердотельном термостате 4 ч при температуре 37°C. Методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США) определяли площади пиков соединений в испытуемых образцах, соответствующие начальному времени испытания (до выдерживания) и конечному времени испытания (после выдерживании в твердотельном термостате 4 ч при температуре 37°C) с предварительным осаждением белков ацетонитрилом. Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Определяли количество вещества в образце в % после термостатирования.

Оценивали стабильность соединений. Соединения, описанные в настоящем документе, имеют значения химической стабильности более 75%, т.е. являются химически стабильными в кислой среде искусственного желудочного сока и в плазме крови человека (табл. 2).

Таблица 2. Результаты определения химической стабильности соединений

Номер соединения	Стабильность в SGF, %	Стабильность в плазме крови, %
CDK8-1-3	100	97,7
CDK8-1-4	98,2	100
CDK8-1-5	99,5	98,1
CDK8-1-6	98,9	100
CDK8-1-8	100	97,8
CDK8-1-12	98,1	98
CDK8-1-14	92,5	100
CDK8-1-16	100	100
CDK8-1-17a	99,6	93,2
CDK8-1-18	100	100
CDK8-1-20	99,4	100
CDK8-3-4	100	100
CDK8-3-8	95,4	98
CDK8-3-9	100	100
CDK8-3-14	100	100
CDK8-3-15	99,3	75,1
CDK8-3-16	100	100
CDK8-3-17	100	100
CDK8-3-18	100	100
CDK8-4-3	100	100
CDK8-4-5	99,2	100
CDK8-4-7	99,1	93,8
CDK8-4-9	99,5	100
CDK8-4-11	98,1	88,5
CDK8-4-21	100	100

CDK8-4-23	100	87,4
CDK8-4-25	100	100
CDK8-4-26	100	100
CDK8-4-27	100	100
CDK8-4-28	100	100
CDK8-4-31	99,9	-
CDK8-4-33	100	100
CDK8-4-34	99,5	100
CDK8-4-36	100	100
CDK8-4-37	100	100
CDK8-4-38	100	100
CDK8-4-39	100	100
CDK8-4-40	100	100
CDK8-5-4	99,9	100
CDK8-5-4i	98,8	100
CDK8-5-8	100	98,2
CDK8-6-3	100	-
CDK8-6-4	100	100
CDK8-6-13	99,7	98,9
CDK8-6-14	100	100
<b>Номер соединения</b>	<b>Стабильность в плазме крови, %</b>	
CDK8-3-24	89,7	
CDK8-3-26	95,8	
CDK8-3-27	94,2	
CDK8-3-32	100	
CDK8-3-37	100	
CDK8-3-42	100	

Пример 132. Определение ферментативной стабильности в микросомах печени человека

Определение ферментативной стабильности кандидатов позволило оценить устойчивость соединений по настоящему изобретению к действию ферментов микросом печени.

Скорость ферментативного разложения соединения определяли путем выдерживания в твердотельном термостате при температуре 37°C реакционной смеси, содержащей 0,5 мг/мл пулированных микросом печени человека (XenoTech, США, cat# H2620), 10 мкм соединения, 2 мМ β-никотинамидадениндинуклеотида (Carbosynth, UK, cat#NN10871) и 4 мМ хлорида магния в 0,1М натрий-фосфатном буфере pH=7,4. Реакцию останавливали ацетонитрилом из расчета 100 мкл ацетонитрила на 100 мкл реакционной смеси. После остановки реакции образцы центрифугировали 10 мин при 10000 об/мин. Надосадочную жидкость анализировали хроматографическим методом с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Строили график зависимости логарифма площади пика вещества от времени. Зависимый коэффициент этой прямой соответствовал константе элиминирования k, на основе которой рассчитывали период полураспада препарата t<sub>1/2</sub> и скорость разложения CL<sub>int</sub>:

$$\text{Elimination rate constant (k)} = (-\text{gradient})$$

$$\text{Half life (t}_{1/2}\text{) (min)} = \frac{0.693}{k}$$

$$V (\mu\text{L} \cdot \text{mg}) = \frac{\text{volume of incubation } (\mu\text{L})}{\text{protein in the incubation (mg)}}$$

$$\text{Intrinsic Clearance (CL}_{\text{int}}\text{) } (\mu\text{L} \cdot \text{min} \cdot \text{mg protein}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

На основе полученных данных делали вывод о ферментативной стабильности кандидатов в микросомах печени человека. Соединения по настоящему изобретению показали достаточную устойчивость к действию ферментов микросом печени человека и имели скорость ферментативного разложения CL<sub>int</sub> менее 47 мкл/мин/мг. Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты определения ферментативной стабильности соединений

Номер соединения	Стабильность в микросомах, $Cl_{int}$ , мкл/мин/мг	Номер соединения	Стабильность в микросомах, $Cl_{int}$ , мкл/мин/мг
CDK8-1-3	24,8	CDK8-4-9	21,6
CDK8-1-4	18,8	CDK8-4-11	15,0
CDK8-1-6	23,4	CDK8-4-23	12,8
CDK8-1-8	23,4	CDK8-4-25	22,2
CDK8-1-12	3,0	CDK8-4-26	17,6
CDK8-1-14	12,4	CDK8-4-27	7,2
CDK8-1-17a	14,4	CDK8-4-28	6,8
CDK8-1-18	14,6	CDK8-4-33	21,2
CDK8-1-20	12,4	CDK8-4-34	24,2
CDK8-3-8	18,0	CDK8-4-38	20,0
CDK8-3-9	8,8	CDK8-4-39	23,6
CDK8-3-14	13,6	CDK8-4-40	35,0
CDK8-3-15	15,2	CDK8-5-4	37,0
CDK8-3-16	27,8	CDK8-5-4i	19,0
CDK8-3-17	10,7	CDK8-6-3	18,6
CDK8-3-18	10,4	CDK8-6-4	16,2
CDK8-4-3	22,0	CDK8-6-13	22,6
CDK8-4-5	26,6	CDK8-6-14	11,8
CDK8-4-7	23,2	-	-

Пример 133. Определение ферментативной стабильности в S9 фракциях печени человека

Определение ферментативной стабильности кандидатов позволило оценить устойчивость соединений по настоящему изобретению к действию ферментов S9 фракций печени человека.

Скорость ферментативного разложения соединения определяли путем выдерживания в твердотельном термостате при температуре 37°C реакционной смеси, содержащей 0,5 мг/мл пулированных S9 фракций печени человека (XenoTech, США, cat#H0610), 10 мкм соединения, 2 мМ β-никотинамидадениндинуклеотида (Carbosynth, UK, cat#NN10871) и 4 мМ хлорида магния в 0,1 М натрий-фосфатном буфере pH=7,4. Реакцию останавливали ацетонитрилом из расчета 100 мкл ацетонитрила на 100 мкл реакционной смеси. После остановки реакции образцы центрифугировали 10 мин при 10000 об/мин. Надосадочную жидкость анализировали хроматографическим методом с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Строили график зависимости логарифма площади пика вещества от времени. Зависимый коэффициент этой прямой соответствовал константе элиминирования  $k$ , на основе которой рассчитывали период полураспада препарата  $t_{1/2}$  и скорость разложения  $CL_{int}$ :

$$\text{Elimination rate constant (k)} = (-\text{gradient})$$

$$\text{Half life (t}_{1/2}\text{) (min)} = \frac{0.693}{k}$$

$$V (\mu\text{L} \cdot \text{mg}) = \frac{\text{volume of incubation} (\mu\text{L})}{\text{protein in the incubation (mg)}}$$

$$\text{Intrinsic Clearance (CL}_{int}\text{) } (\mu\text{L} \cdot \text{min} \cdot \text{mg protein}) = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

На основе полученных данных делали вывод о ферментативной стабильности кандидатов в S9 фракциях печени человека. Соединения по настоящему изобретению показали достаточную устойчивость к действию ферментов S9 фракций печени и имели скорость ферментативного разложения  $Cl_{int}$  менее 13 мкл/мин/мг. Результаты приведены в табл. 4.



Таблица 4. Результаты определения ферментативной стабильности соединений

Номер соединения	Стабильность в S9, С <sub>int</sub> , мкл/мин/мг
CDK8-3-19	2,9
CDK8-3-20	6,5
CDK8-3-21	12,9
CDK8-3-22	3,0
CDK8-3-23	9,2
CDK8-3-24	4,6
CDK8-3-25	3,3
CDK8_3_26	3,25
CDK8_3_27	1,55
CDK8_3_32	3,8
CDK8_3_37	10,05
CDK8_3_39	10,3
CDK8_3_40	2,95
CDK8_3_42	0,5

Пример 134. Определение проницаемости через монослой клеток Сасо-2

Определение проницаемости через монослой клеток Сасо-2 позволяет оценить способность веществ проникать через биологические мембраны как посредством активного, так и пассивного транспорта.

Клетки кишечного эпителия Сасо-2 культивировали во вставках с фильтрами (с порами 0,4 мкм, BD Falcon with High Density) в течение 21 дня, после чего проверяли целостность монослоя с помощью красителя Lucifer Yellow (Sigma-Aldrich, США) по стандартному протоколу. При постановке переноса А→В (перенос "просвет кишечника" - "кровоток"), растворы исследуемых веществ вносили в буфере рН 6.5 (HBSS, 10 мМ НЕРЕС, 15 мМ р-р глюкозы) в концентрации 10 мкМ в верхнюю камеру; нижнюю камеру при этом заполняли буфером с рН 7.4 (HBSS, 10 мМ НЕРЕС, 15 мМ р-р глюкозы, 1% BSA). При постановке переноса В→А (перенос "кровоток" - "просвет кишечника"), верхнюю камеру заполняли буфером рН 6.5, а растворы исследуемых веществ вносили в буфере рН 7.4 в концентрации 10 мкМ в нижнюю камеру. В качестве контроля использовали пропранолол, как вещество высокой проницаемости.

После инкубации в течение 2 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>, определяли количества исследуемых веществ в верхних и нижних камерах методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США) с предварительным осаждением белков ацетонитрилом. Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. На хроматограммах определяли площади пиков, соответствующие соединениям. На основе значений площади пиков соединения в калибровочных стандартах, определяли концентрацию соединения в исходном растворе и в образцах из лунок верхней и нижней камер.

Проницаемость через слой клеток P<sub>app</sub> рассчитывали по формуле

$$P_{app} = (C_{(t)} * V) / (C_{(0)} * t * Area),$$

где

P<sub>app</sub> - эффективная константа проницаемости, м/с

V - объем раствора (в тесте А→В - 0,8 мл, в тесте В→А - 0,2 мл), мл

Area - площадь поверхности мембраны (0,33 см<sup>2</sup>), см<sup>2</sup>

t - время выдерживания (7200 с), с

C<sub>(0)</sub> - концентрация исходного раствора, мкМ

C<sub>(t)</sub> - концентрация раствора после 2 ч (в тесте А→В - концентрация в образце из лунки нижней камеры; в тесте В→А - концентрация в образце из лунки верхней камеры), мкМ

Коэффициент эффлюкса показал способность клеток элиминировать вещество из кровотока. Значения рассчитывали по формуле

$$efflux = P_{app\ B-A} / P_{app\ A-B},$$

где

P<sub>app\ A-B</sub> - значение проницаемости прямого анализа А→В;

P<sub>app\ B-A</sub> - значение проницаемости обратного анализа В→А.

Соединения по настоящему изобретению показали высокую скорость прямого транспорта "просвет кишечника" - "кровоток", при этом коэффициент эффлюкса не превышал 2, что указывает на то, что транспортер Pgp не накладывает ограничения на биодоступность вещества. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты определения проницаемости соединений через монослой клеток Caco-2

Номер соединения	A – B, Papp см/с	efflux
CDK8-1-3	64,1	0,44
CDK8-1-8	19,7	2,9
CDK8-1-14	39,9	0,79
CDK8-3-14	39,8	1,35
CDK8-3-18	46,9	0,9
CDK8-3-24	17,0	1,1
CDK8-3-25	29,3	0,6
CDK8_3_26	53,7	0,3
CDK8_3_27	22,6	0,9
CDK8_3_32	24,9	0,7
CDK8_3_37	18,9	1,0
CDK8_3_39	22,3	0,8
CDK8_3_42	11,8	1,6
CDK8-4-5	87,6	0,12
CDK8-4-7	64,5	0,34
CDK8-4-11	13,9	1,54
CDK8-4-21	106,1	0,09
CDK8-4-23	36,9	0,14
CDK8-4-27	84,6	0,25
CDK8-4-28	68,9	0,03
CDK8-4-31	36,1	0,35
CDK8-4-33	13,4	1,5
CDK8-4-37	8,63	1,08
CDK8-4-38	13,9	0,28
CDK8-6-14	64,1	0,44

Пример 135. Антипролиферативная активность в отношении CDK8-чувствительных клеточных линий *in vitro*

Антипролиферативную активность ингибиторов CDK8 по настоящему изобретению измеряли в клеточном тесте на перевиваемых культурах клеток MV4-11 (бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз, ATCC® CRL-9591™), KG-1 (острый миелогенный лейкоз, ATCC® CCL-246™), HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз, ATCC® CCL-240™) с помощью прижизненного красителя AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100). Клетки выращивали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, #C330 п) с добавлением 10% FBS (Gibco, #16140-071), промывали и повторно высевали на питательную среду с 10% FBS (Gibco, #16140-071) в 96-луночные культуральные планшеты (Corning, #3599) в количестве  $\approx 10 \times 10^3$  клеток в 100 мкл среды на лунку. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и разбавляли средой с 10% FBS (Gibco, #16140-071) до конечной концентрации в пределах от 0 до 100 мкМ. Разбавленные соединения в объеме 50 мкл затем добавляли в каждую лунку (конечная концентрация ДМСО составляла не более 1%) и инкубировали при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> в течение 120 ч. По окончании инкубации добавляли в лунки по 15 мкл реагента AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1100), перемешивали содержимое планшетов на орбитальном шейкере (Biosan, Латвия), затем дополнительно инкубировали от 3 до 5 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. Детектировали количество живых клеток на микропланшетном спектрофотометре (Tecan Infinite M200Pro, Швейцария), измеряя флуоресцентный сигнал при длине волны возбуждения ( $\lambda_{Ex}$ ) 540 нм и длине волны испускания ( $\lambda_{Em}$ ) 590 нм.

Величину IC<sub>50</sub> определяли с использованием программы Magellan 7.2 (Tecan, Швейцария), аппроксимируя экспериментальные точки по четырехпараметрической модели с оптимизацией по Левенбергу-Маркарту (табл. 7).

Величину CC<sub>50</sub> определяли в тесте на цитотоксичность. Исследования проводили на клетках HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома, ATCC® HB-8065™). Клетки рассеивали в 96-луночные планшеты (Corning, #3599) в концентрации  $\approx 20 \times 10^3$  клеток в 100 мкл среды на лунку и инкубировали в течение 72 ч с внесенными соединениями в диапазоне концентраций от 200 до 0.78 мкМ. Жизнеспособность клеток оценивали по методу, описанному выше. Результаты приведены в табл. 6.

Таблица 6. Результаты специфической активности соединений в клеточном антипролиферативном тесте на клеточной линии (MV-4-11) и результаты общей токсичности на клеточной линии HepG2. Данные представлены в виде средних значений активности, полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	MV-4-11	Hep-G2	Номер соединения	MV-4-11	Hep-G2
	IC <sub>50</sub> , мкМ	CC <sub>50</sub> , мкМ		IC <sub>50</sub> , мкМ	CC <sub>50</sub> , мкМ
CDK8-1-3	2,08	59,1	CDK8-4-9	2,10	>200
CDK8-1-4	0,70	>100	CDK8-4-11	1,33	>200
CDK8-1-5	1,24	81,1	CDK8-4-21	0,74	4,7
CDK8-1-6	1,64	>100	CDK8-4-23	0,10	>100
CDK8-1-7E	>2,5	>100	CDK8-4-25	0,05	4,7
CDK8-1-8	3,92	>200	CDK8-4-26	1,28	>100
CDK8-1-12	3,38	>100	CDK8-4-27	0,05	>100
CDK8-1-14	0,24	>100	CDK8-4-28	>1	>200
CDK8-1-16	>2,5	>50	CDK8-4-31	0,61	>100
CDK8-1-17a	12,44	>100	CDK8-4-33	19,68	>100
CDK8-1-18	4,80	>100	CDK8-4-34	0,14	2,6
CDK8-1-20	>1	>200	CDK8-4-36	0,46	17,0
CDK8-3-4	7,51	76,4	CDK8-4-37	0,13	117,5
CDK8-3-8	7,52	>200	CDK8-4-38	0,39	>100
CDK8-3-9	10,04	>20	CDK8-4-39	0,19	>100
CDK8-3-14	0,20	>100	CDK8-4-40	5,56	>100
CDK8-3-15	2,45	>100	CDK8-5-4	9,56	66,1
CDK8-3-16	2,87	>100	CDK8-5-4i	4,32	>100
CDK8-3-17	8,85	>20	CDK8-5-8	3,73	>50
CDK8-3-18	0,19	>200	CDK8-6-3	3,18	>60
CDK8-4-3	1,49	>200	CDK8-6-4	7,79	66,6
CDK8-4-5	0,62	7,7	CDK8-6-13	19,74	>200
CDK8-4-7	0,39	>200	CDK8-6-14	11,72	>50
CDK8-3-19	0,912	>100	CDK8_3_28	0,871	48,4
CDK8-3-20	5,044	>100	CDK8-3-30	0,412	100,0
CDK8-3-21	0,764	>100	CDK8-3-32	0,010	20,7
CDK8-3-22	0,432	>100	CDK8-3-33	2,059	100,0
CDK8-3-23	0,413	>100	CDK8-3-35	1,844	77,4
CDK8-3-24	0,099	>200	CDK8-3-37	0,022	98,2
CDK8-3-25	0,134	>100	CDK8-3-39	0,055	50,2
CDK8-3-26	0,011	4,9	CDK8-3-40	0,009	200,0
CDK8-3-27	0,066	19,4	CDK8-3-41	0,572	200,0
-	-	-	CDK8-3-42	0,028	15,9

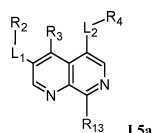
Таблица 7. Результаты специфической активности соединений в клеточном антипролиферативном тесте на панели клеточных линий (KG-1, HL-60). Данные представлены в виде средних значений активности, полученных в нескольких постановках

Номер соединения	KG-1	HL-60	Номер соединения	KG-1	HL-60
	IC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ		IC <sub>50</sub> , мкМ	IC <sub>50</sub> , мкМ
CDK8-1-3	27,60	81,44	CDK8-4-27	5,21	>100
CDK8-1-5	4,71	>60	CDK8-4-31	21,66	-
CDK8-1-6	>10	8,18	CDK8-4-34	0,20	0,081
CDK8-1-14	23,25	33,94	CDK8-4-36	1,59	-
CDK8-1-16	-	60,68	CDK8-4-37	5,00	-
CDK8-1-18	2,13	>100	CDK8-4-38	60,00	-
CDK8-3-14	0,05	69,76	CDK8-4-39	27,72	-
CDK8-3-15	1,13	>60	CDK8-4-40	25,00	-
CDK8-3-16	0,94	>60	CDK8-5-8	17,52	24,79
CDK8-3-17	3,93	46,48	CDK8-6-13	12,32	>60
CDK8-3-18	0,08	34,98	CDK8-6-14	9,60	66,45

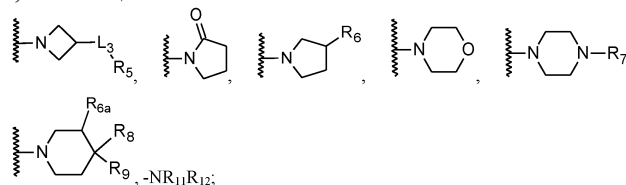
Номер соединения	КГ-1
	IC <sub>50</sub> , мкМ
CDK8-3-26	0,003
CDK8-3-31	0,002
CDK8-3-32	<0,01
CDK8-3-34	0,005
CDK8-3-37	0,004
CDK8-3-38	<0,01
CDK8-3-39	0,005
CDK8-3-42	0,009

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

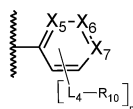
## 1. Соединение формулы I.5a



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,  
 $L_1$ ,  $L_2$  каждый независимо представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ;  
 $R_3$ ,  $R_{13}$  каждый независимо представляет собой H,  $NH_2$ ;  
 $R_2$  выбран из группы, состоящей из



$C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный одним заместителем  $R_{14}$ ;  
 $R_4$  представляет собой



$X_5$ ,  $X_6$  каждый независимо представляет собой CH;  
 $X_7$  представляет собой C, при этом  $L_4 - R_{10}$  замещает только  $X_7$ ;  
 $L_3$  представляет собой химическую связь,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ;  
 $L_4$  представляет собой химическую связь,  $-O-$ ,  $-C(O)-NR_{7a}-$ ;  
 $p=1$ ;

$R_5$  представляет собой H;  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;  $NR_{15}R_{16}$ ; 6-членный гетероцикл с 2 гетероатомами, выбранными из N и/или O;

$R_6$ ,  $R_{6a}$  каждый независимо представляет собой H, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;

$R_7$ ,  $R_{7a}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил;

$R_8$ ,  $R_9$  каждый независимо представляет собой H;

$R_{10}$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $-NR_{23}R_{24}$ ; 6-членного гетероцикла с 2 гетероатомами, выбранными из N и/или O; 5-членного гетероарила с 2 атомами N, незамещенного или замещенного одним  $C_1$ - $C_6$  алкилом;  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$  алкила;

$R_{11}$  представляет собой H;  $C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный гидрокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилом,  $-NR_{23a}R_{24a}$ ;  $C_1$ - $C_6$  алкокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил, незамещенный или замещенный гидрокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкилом,  $-NR_{23a}R_{24a}$ ;  $C_1$ - $C_6$  алкокси  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил;

$R_{14}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкокси;

$R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{23a}$ ,  $R_{24a}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил.

## 2. Соединение по п.1, где

$R_5$  представляет собой H;  $C_1$ - $C_6$  алкил;  $C_1$ - $C_6$  алкилокси;  $NR_{15}R_{16}$ ; 4-морфолинил;

$R_{15}$ ,  $R_{16}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил.

## 3. Соединение по п.1, где

$R_{10}$  выбирают из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$  алкила, гидрокси,  $C_1$ - $C_6$  алкилокси,  $-NR_{23}R_{24}$ , 4-морфолинила, имидазолила, пиразолила, незамещенного или замещенного одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  алкилами;  $-S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$  алкила;

$R_{23}$ ,  $R_{24}$  каждый независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил.

4. Соединение по п.1, где  $R_3$  представляет собой H.

5. Соединение по п.1, представляющее собой
- (S)-4-(3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)-N-(метансульфонил)бензамид (BCD-CDK8-3-1);
- (R)-(5-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-2);
- (R)-(5-(4-(диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-3);
- (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-4);
- (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-морфолинофенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-5);
- (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-метоксифенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-6)
- (5-(4-(диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-8);
- (1-(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-3-9);
- N-(метилсульфонил)-4-(3-(пиперидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)бензамид (BCD-CDK8-3-11);
- N,N-диметил-1-(5-(4-((метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-12);
- (R)-4-(3-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)-N-(метансульфонил)бензамид (BCD-CDK8-3-13);
- азетидин-1-ил-(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-14);
- (3-метоксиазетидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-15);
- (5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-16);
- (1-(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)пирролидин-2-он (BCD-CDK8-3-17);
- N-(2-метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-18);
- (R)-3-(метоксипирролидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-19);
- (R)-3-(гидроксипиперидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-20);
- (R)-3-(метоксипиперидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-21);
- N,N-метил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-22);
- N,N-диэтил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-23);
- 8-амино-N-(2-метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-24);
- N-(2-метоксиэтил)-N-метил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-25);
- (8-амино-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-26);
- (8-амино-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-3-27);
- 2-метоксиэтил-5-[4-(метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат (BCD-CDK8-3-28);
- 2-метоксиэтил-8-амино-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат (BCD-CDK8-3-29);
- (4-метилпиперазин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-30);
- (8-амино-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-31);
- 8-амино-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-32);
- (5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-3-33);
- (8-амино-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-метоксиазетидин)метанон (BCD-CDK8-3-34);
- N-(2-(диметиламино)этил)-N-метил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-35);
- N-циклопропил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-

CDK8-3-37);

8-амино-N-циклопропил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-38);

N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-39);

8-амино-N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-40);

5-(4(1H-имидазол-1-ил)фенил)-N-(2-метоксиэтил)-1,7-нафтиридин-3-ил)карбоксамид (BCD-CDK8-3-41);

8-амино-N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбамид (BCD-CDK8-3-42).

6. Способ ингибирования биологической активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 у субъекта, заключающийся в контактировании циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 с соединением по любому из пп.1-5.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, и предназначенная для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где заболевание представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

10. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, включающий введение в терапевтически эффективном количестве соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.7 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

11. Способ по п.10, где заболевание представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

12. Способ по п.11, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

13. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.7 для лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

14. Применение по п.13, где заболевание представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

15. Применение по п.14, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

