

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391672 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.22

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.17

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/4365 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ CDK И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(31) 63/127,853

(32) 2020.12.18

(33) US

(86) PCT/US2021/064037

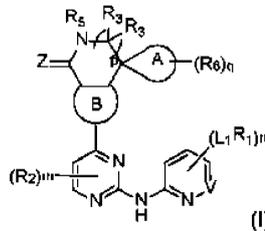
(87) WO 2022/133215 2022.06.23

(71) Заявитель:  
ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:  
Бу Сяовэй, Комс Эндрю Пол,  
Бьюскинг Эндрю У., Холмс Райан,  
Поули Сара, Ролфинг Катарина (US)

(74) Представитель:  
Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.  
(RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), и к способам их применения и приготовления, которые также описаны в документе.



202391672  
A1

202391672  
A1

# ИНГИБИТОРЫ CDK И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Изобретение относится к ингибиторам CDK и способам их применения.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой семейство консервативных серин / треонинных киназ, которые играют чрезвычайно важные роли в клеточном цикле и регуляции транскрипции генов (Malumbres 2014). В подсемействе CDK в клеточном цикле CDK4 и CDK6 являются важными регуляторами, которые контролируют переход клеток из фазы первого интервала (G1) в фазу синтеза ДНК (S). В ходе этого процесса уровни белка циклина D увеличиваются, образуют комплекс с CDK4/6 и иницируют их киназную активность. Активированные комплексы CDK4/6 фосфорилируют белок ретинобластомы (RB1) и другие RB1-подобные белки, снижают их аффинность связывания и высвобождают содержащие RB1 комплексы репрессоров транскрипции из факторов транскрипции E2F, приводя к активации E2F-контролируемых генов клеточного цикла и развитию клеточного цикла (Lapenna and Giordano 2009, Asghar, Witkiewicz et al. 2015).

[0003] Учитывая центральную роль CDK4/6 в регуляции клеточного цикла, нарушение которой является отличительным признаком злокачественного новообразования (Hanahan and Weinberg 2011), при онкологическом заболевании часто наблюдается нарушение регуляции пути CDK4/6, такое как (эпи)генетическая инактивация p16INK4A, эндогенного ингибитора CDK4/6, и амплификация/сверхэкспрессия CDK4/6, а также белков циклина D (Lapenna and Giordano 2009, Malumbres and Barbacid 2009, Asghar, Witkiewicz et al. 2015, O'Leary, Finn et al. 2016). CDK4/6 интенсивно исследовали в качестве потенциальных терапевтических мишеней для лечения онкологических заболеваний, и недавнее одобрение селективных ингибиторов CDK4/6, а именно палбоциклиба (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, 2017 г.), рибоциклиба (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, 2017 г.) и абемациклиба (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, 2018 г.) в комбинации с препаратами эндокринной терапии для лечения положительного по наличию гормональных рецепторов (HR), отрицательного

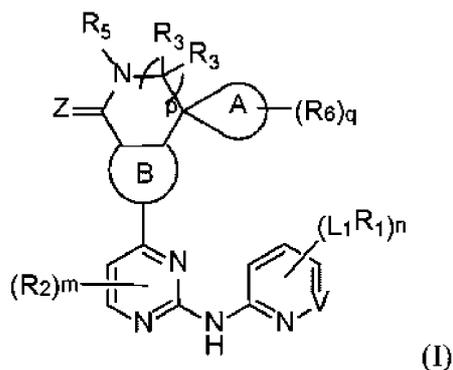
по наличию рецепторов эпидермального фактора роста 2 человека (HER2) метастатического рака молочной железы дополнительно подтвердило это положение.

**[0004]** Болезни центральной нервной системы (ЦНС), такие как глиобластома (GBM) и метастазы в головной мозг, являются сложными злокачественными новообразованиями с острыми неудовлетворенными потребностями в лечении. GBM является наиболее распространенным и агрессивным первичным злокачественным новообразованием головного мозга у взрослых с общей 5-летней выживаемостью менее 6% (Ostrom, Gittleman et al. 2016). Крупномасштабные геномные исследования показали, что путь циклин D–CDK4/6-RB1 меняется в большинстве глиом и представляет собой один из наиболее нарушенных путей (Cancer Genome Atlas Research 2008, Brennan, Verhaak et al. 2013), позволяя предположить, что CDK4/6 могут быть хорошими мишенями в случае GBM. С другой стороны, метастазы в головной мозг по оценкам могут возникать у 20% всех пациентов с онкологическими заболеваниями, но для них по-прежнему отсутствуют эффективные способы лечения (Achrol, Rennert et al. 2019). Интересно, что геномные исследования также идентифицировали путь CDK в качестве одного из трех наиболее измененных и клинически значимых генетических изменений в метастазах в головной мозг (Brastianos, Carter et al. 2015, Valiente, Ahluwalia et al. 2018). Однако несмотря на положительные доклинические данные, поддерживающие использование CDK4/6 в качестве мишеней для лечения GBM (Yin, Li et al. 2018, Bronner, Merrick et al. 2019), и первые данные о проникновении абемациклиба в головной мозг у пациентов (Patnaik, Rosen et al. 2016, Sahebjam, Rhun et al. 2016), клинические испытания ингибиторов CDK4/6 для клинического применения в лечении GBM или метастазов в головной мозг находятся на ранних стадиях или закончились неудачей (Anders, Rhun et al. 2019, Nguyen, Searle et al. 2019, Sahebjam, Le Rhun et al. 2019), вероятно из-за их неспособности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (de Gooijer, Zhang et al. 2015, Parrish, Pokorny et al. 2015, Raub, Wishart et al. 2015).

**[0005]** Необходимы дополнительные низкомолекулярные ингибиторы CDK4/6.

### **ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0006]** Изобретение относится к соединениям формулы I:



или их фармацевтически приемлемой соли, где

кольцо А представляет собой 3–8-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

кольцо В представляет собой 6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, причем кольцо В необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R<sub>4</sub>;

Z представляет собой O, S, NR<sup>b</sup>, NOR<sup>b</sup> или N–CN,

V представляет собой CL<sub>1</sub>R<sub>1</sub> или N

n равно 1, или 2, или 3;

m равно 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый L<sub>1</sub> независимо представляет собой связь, O, –C(O), S, NR, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкилин или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен, где R представляет собой H или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил;

каждый R<sub>1</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1–6</sub> алкоксид, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, –C(O)R<sup>b</sup>, –OC(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>b</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –S(O)R<sup>b</sup>, –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –S(O)(=NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, –SF<sub>5</sub>, –P(O)R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, –P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), –B(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>) или –S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>;

каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, галогеналкил или CN;

каждый R<sub>3</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-арил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>b</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –

$\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ , или  
 $-\text{B}(\text{OR}^d)(\text{OR}^c)$ ;

каждый  $\text{R}_4$  независимо представляет собой H, D, галоген,  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкоксид,  $\text{C}_1\text{--C}_8$  алкил, галогеналкил или CN;

каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой H, D,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  
 $-\text{C}(=\text{NOR}^b)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{P}(\text{OR}^c)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^c\text{OR}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{SiR}^b_3$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_{10}$  алкил,  
 $\text{C}_2\text{--C}_{10}$  алкенил,  $\text{C}_2\text{--C}_{10}$  алкинил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $\text{R}^b$  независимо представляет собой H, D,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкил,  $\text{C}_2\text{--C}_6$  алкенил,  $\text{C}_2\text{--C}_6$  алкинил,  
 $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $\text{R}^c$  или  $\text{R}^d$  независимо представляет собой H, D,  $\text{C}_1\text{--C}_{10}$  алкил,  $\text{C}_2\text{--C}_6$  алкенил,  $\text{C}_2\text{--C}_6$  алкинил,  $-\text{OC}_1\text{--C}_6$  алкил,  $-\text{O}$ -циклоалкил, арил,  $\text{C}_1$  алк-арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил,  $\text{C}_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

или  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

$\text{R}_5$  представляет собой H, D,  $\text{OR}^b$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_4$  алкил, причем  $\text{C}_1\text{--C}_4$  алкил может быть замещен по меньшей мере одним из галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$  или амина либо циклоалкила; и

$\text{R}_6$  независимо представляет собой H, D, галоген,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкил,  $\text{C}_2\text{--C}_6$  алкенил,  
 $\text{C}_2\text{--C}_6$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил,  $-\text{OR}^a$ ,  
 $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^b)\text{R}^b$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  
 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^b$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^b)$ ,  $-\text{B}(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ .

**[0007]** Стереизомеры соединений формулы I и их фармацевтические соли и сольваты также предусмотрены, описаны и включены в настоящий документ. Описаны способы применения соединений формулы I, а также фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы I.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

**[0008]** Раскрытие сущности изобретения можно оценить в более полной мере, обращаясь к нижеследующему описанию, включающему следующие определения и примеры.

Определенные элементы описанных композиций и способов, представленные в контексте отдельных аспектов, могут быть также приведены в комбинации в одном аспекте.

Альтернативно, определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для краткости в контексте одного аспекта, могут быть также приведены по отдельности или в любой подкомбинации.

**[0009]** Во многих местах настоящего документа заместители соединений настоящего изобретения указаны группами или диапазонами. Особым образом подразумевается, что настоящее изобретение включает все отдельные подкомбинации элементов таких групп и диапазонов. Например, особым образом подразумевается, что термин «C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил» обозначает метил, этил, C<sub>3</sub> алкил, C<sub>4</sub> алкил, C<sub>5</sub> алкил и C<sub>6</sub> алкил. «C<sub>0</sub> алкил» описывает ковалентную связь.

**[0010]** Кроме того, предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению являются стабильными. Термин «устойчивое» относится к соединению, которое достаточно стабильно, чтобы перенести выделение из реакционной смеси с пригодной для использования степенью чистоты и, предпочтительно, приготовление в виде эффективного терапевтического агента.

**[0011]** Дополнительно следует понимать, что определенные элементы настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте разных вариантов осуществления, также могут быть использованы в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой приемлемой подкомбинации.

**[0012]** Термин «алкил», при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C<sub>1</sub>–C<sub>12</sub>»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>») в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C<sub>1</sub> алкил), этил (Et, C<sub>2</sub> алкил), н-пропил (C<sub>3</sub> алкил), изопропил (C<sub>3</sub> алкил), бутил (C<sub>4</sub> алкил), изобутил (C<sub>4</sub> алкил), втор-бутил (C<sub>4</sub> алкил), трет-бутил (C<sub>4</sub> алкил), пентил (C<sub>5</sub> алкил), изопентил

(C<sub>5</sub> алкил), трет-пентил (C<sub>5</sub> алкил), гексил (C<sub>6</sub> алкил), изогексил (C<sub>6</sub> алкил) и т. п. Алкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где алкильная группа является замещенной, алкильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из –ОН, –CN, amino, галогена, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила и C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкокси. Дополнительные заместители включают –C(O)NH(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил), –C(O)N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, –OC(O)NH(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил), –OC(O)N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, –S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил) и –S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>.

**[0013]** Термин «алкокси» относится к сопряженному основанию спирта и охватывает органическую группу, связанную с отрицательно заряженным атомом кислорода.

**[0014]** Термин «гало» или галоген означает хлор, фтор, бром или йод.

**[0015]** Термин «галогеналкил» относится к любому алкильному радикалу, имеющему один или более атомов водорода, замещенных атомом галогена.

**[0016]** Термин «циклоалкил», при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя, относится к циклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода

(«C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>»). Циклоалкильные группы согласно настоящему изобретению включают моноциклические группы, а также полициклические группы, такие как бициклические и трициклические группы. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая циклоалкильная группа, циклические группы могут иметь один общий атом (т. е. являются спироциклическими). В других вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая циклоалкильная группа, циклические группы имеют два общих атома. Примеры циклоалкильных групп, включают, например, циклопропил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>), циклопропилметил (C<sub>4</sub>), циклопентил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), 1-метилциклопропил (C<sub>4</sub>), 2-метилциклопентил (C<sub>4</sub>), адамантанил (C<sub>10</sub>), спиро[3.3]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил и т. п. Циклоалкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где циклоалкильная группа является замещенной, циклоалкильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из –ОН, –CN, amino, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкила и C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкокси. Дополнительные заместители включают –C(O)NH(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил), –C(O)N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>,

$-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкил})_2$ .

**[0017]** Термин «циклоалкенил» относится к циклическим, неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода (« $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ »), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода (« $\text{C}_3-\text{C}_6$ ») и содержащим по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Например, циклоалкенильные группы включают без ограничений циклопропенил, циклобутенил и т. п.

**[0018]** Термин «гетероциклоалкил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к любой из трех-десятичленных моноциклических или бициклических насыщенных кольцевых структур, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S. Гетероциклоалкильные группы согласно настоящему изобретению включают моноциклические группы, а также полициклические, такие как бициклические и трициклические, группы. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкильная группа, циклические группы могут иметь один общий атом (т. е. являются спироциклическими). В других вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкильная группа, циклические группы имеют два общих атома. Термин « $-\text{C}_3-\text{C}_6$  гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от трех до шести кольцевых атомов углерода. Термин « $-\text{C}_3-\text{C}_{10}$  гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от трех до 10 кольцевых атомов. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или кольцевому атому углерода таким образом, что результат представляет собой стабильную структуру. Примеры приемлемых гетероциклоалкильных групп включают, без ограничений, азепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, оксепанил, диоксепанил, азоканил, диазоканил, оксоканил, диоксоканил, азаспиро[2.2]пентанил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, оксаспиро[3.3]гептанил, диоксапиро[3.3]гептанил и т. п. Гетероциклоалкильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где гетероциклоалкильная группа является замещенной, гетероциклоалкильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо

выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ , amino, галогена,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкила,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкила и  $\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкокси. Дополнительные заместители включают  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$ .

**[0019]** Термин «гетероциклоалкенил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к любой из трех-десятичленных моноциклических или бициклических частично насыщенных кольцевых структур, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкенильные группы согласно настоящему изобретению включают моноциклические группы, а также полициклические, такие как бициклические и трициклические, группы. В тех вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкенильная группа, циклические группы могут иметь один общий атом (т. е. являются спироциклическими). В других вариантах осуществления, в которых имеется по меньшей мере одна полициклическая гетероциклоалкенильная группа, циклические группы имеют два общих атома. Термин « $\text{C}_3\text{--C}_6$  гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкенильной группе, содержащей от трех до шести атомов углерода. Термин « $\text{C}_3\text{--C}_{10}$  гетероциклоалкенил» относится к гетероциклоалкенильной группе, содержащей от трех до десяти кольцевых атомов. Гетероциклоалкенильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или кольцевому атому углерода таким образом, что результат представляет собой стабильную структуру. Гетероциклоалкенильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где гетероциклоалкенильная группа является замещенной, гетероциклоалкенильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ , amino, галоген,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкила,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкила и  $\text{C}_1\text{--C}_6$  галогеналкокси. Дополнительные заместители включают  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{--C}_6 \text{ алкил})_2$ .

**[0020]** Термин «гетероарил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой структуре, содержащей атомы углерода, а также до пяти гетероатомов, выбранных из азота, кислорода

и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов. Термин « $C_5-C_{10}$  гетероарил» относится к гетероарильной группе, содержащей от пяти до десяти кольцевых атомов. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиadiaзолил, пиразолил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил и т. п. Гетероарильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где гетероарильная группа является замещенной, гетероарильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из

$-OH$ ,  $-CN$ , амино, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_1-C_6$  галогеналкокси. Дополнительные заместители включают  $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ ,  $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ ,  $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$  и  $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ .

**[0021]** Термин «арил» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к моно- или бициклической ароматической углеродной кольцевой структуре. Арильные кольца могут содержать в общей сложности 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают, без ограничений, фенил, нафтил и т. п. Арильные группы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными. В тех вариантах осуществления, где арильная группа является замещенной, арильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $-OH$ ,  $-CN$ , амино, галоген,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_1-C_6$  галогеналкокси. Дополнительные заместители включают  $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ ,  $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-OC(O)NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ ,  $-OC(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ ,  $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$  и  $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$ .

**[0022]** Термин «алкенил» относится к  $C_2-C_{12}$  алкильной группе, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа необязательно замещена. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой  $C_2-C_6$  алкенил.

**[0023]** Термин «акинил» относится к  $C_2-C_{12}$  алкильной группе, которая содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах

осуществления алкенильная группа необязательно замещена. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой  $C_2-C_6$  алкинил.

**[0024]** Термин «алкилин» относится к двухвалентному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью  $C_2-C_{12}$ , имеющему одну или более углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах осуществления алкилиновая группа представляет собой  $C_2-C_6$  алкилиновую группу.

**[0025]** Термин «алкилен» относится к двухвалентному насыщенному  $C_2-C_{12}$  алифатическому радикалу, который считается полученным из алкена путем открытия двойной связи или из алкана путем удаления двух атомов водорода от разных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкиленовая группа представляет собой  $C_2-C_6$  алкиленовую группу.

**[0026]** При использовании в настоящем документе диапазона атомов углерода, например  $C_1-C_6$ , включаются все диапазоны, а также отдельные количества атомов углерода, например « $C_{1-3}$ » включает  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{2-3}$ ,  $C_1$ ,  $C_2$  и  $C_3$ . Термин « $C_{1-6}$  алк» относится к алифатическому линкеру, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$  и  $-C(CH_3)_2-$ . Термин « $-C_0$  алк-» относится к связи.

**[0027]** Термин « $C_0-C_6$  алк» при использовании отдельно или в качестве части группы-заместителя относится к алифатическому линкеру, имеющему 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Термин « $-C_1$  алк-», например, относится к  $-CH_2-$ . Термин « $-C_0$  алк-» относится к связи.

**[0028]** В настоящем документе каждый  $-C_1-C_6$  алкил,  $-C_1-C_{10}$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_{10}$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил,  $-C_2-C_{10}$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил и гетероциклоалкил могут быть необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из  $-OH$ ,  $-CN$ , амина, галогена,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  галогеналкила и  $C_1-C_6$  галогеналкокси.

Дополнительные заместители включают  $-C(O)NH(C_1-C_6$  алкил),  $-C(O)N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-OC(O)NH(C_1-C_6$  алкил),  $-OC(O)N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ ,  $-S(O)_2NH(C_1-C_6$  алкил) и  $-S(O)_2N(C_1-C_6$  алкил) $_2$ .

**[0029]** В настоящем документе термин «алкокси» относится к –О-алкильной группе. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т. п.

**[0030]** В настоящем документе термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной ОН.

**[0031]** Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). В отсутствие особых указаний предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры. Соединения настоящего изобретения, которые содержат атомы углерода с асимметричными заместителями, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. В данной области известны способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Описаны геометрические изомеры соединений настоящего изобретения, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или разделенных изомерных форм.

**[0032]** Соединения настоящего изобретения могут также включать таутомерные формы. Рассматриваются все таутомерные формы.

**[0033]** В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения могут существовать в виде вращательных изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения существуют в виде смесей вращательных изомеров в любой пропорции. В других вариантах осуществления соединения настоящего изобретения существуют в виде конкретных вращательных изомеров, по существу свободных от других вращательных изомеров.

**[0034]** Соединения изобретения также могут включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных продуктах и конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

**[0035]** В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения и их соли являются по существу выделенными. Термин «по существу выделенный» означает, что соединение является по меньшей мере частично или по существу отделенным от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать,

например, композицию, обогащенную соединением изобретения. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99%, масс. соединения изобретения или его солей.

Способы выделения соединений и их солей являются стандартными для данной области.

**[0036]** Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. В настоящем документе «фармацевтически приемлемыми солями» называют производные описанных соединений, где исходное соединение модифицируют путем преобразования имеющейся кислотной или щелочной функциональной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, без ограничений, неорганические или органические кислые соли основных остатков, такие как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают в себя стандартные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, стандартными химическими способами. По существу такие соли можно получить в результате реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси этих двух веществ; по существу предпочтительна неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Список приемлемых солей приведен в публикациях *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

**[0037]** Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в пределах обоснованного медицинского мнения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, не вызывая излишнего токсического, раздражающего, аллергического ответа или другой проблемы либо осложнения, соизмеримого с разумным соотношением пользы/риска.

**[0038]** Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» обозначает нетоксичное, биологически переносимое и иным образом биологически приемлемое для введения субъекту вещество, такое как инертное вещество, добавляемое в фармакологическую композицию или иным образом применяемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

**[0039]** Термин «сольват» относится к физической связи соединения формулы I с одной или более молекулами растворителя.

**[0040]** «Субъект» включает в себя людей. В настоящем документе термины «человек», «пациент» и «субъект» применяют как взаимозаменяемые.

**[0041]** «Излечение» или «лечение» какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к облегчению заболевания или расстройства (т. е. прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «лечение» относится к облегчению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть нераспознаваем для субъекта. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизации распознаваемого симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо к обоим видам. В еще одном варианте осуществления «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

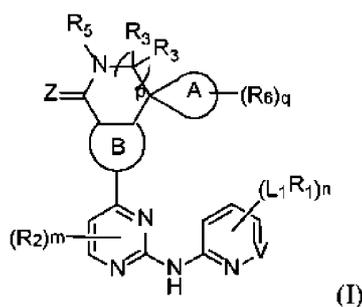
**[0042]** Термины «соединения настоящего изобретения» и эквивалентные выражения предназначены для охвата соединений формулы I, как описано в настоящем документе, а также их подродов, экспрессия которых включает стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) соединений формулы I, а также фармацевтически приемлемых солей, где это позволяет контекст.

**[0043]** Используемый в настоящем документе термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов у одного или более атомов, которые входят в состав такого соединения, превышающие естественное содержание. Например, «изотопный вариант» соединения может быть помечен радиометкой, т. е. содержать один или более радиоактивных изотопов, или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$  или D), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ) и т. п. Следует понимать, что в соединении, в котором производится такая изотопная замена, следующие

атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, любой атом водорода может представлять собой  $^2\text{H/D}$ , любой атом углерода может представлять собой  $^{13}\text{C}$  или любой атом азота может представлять собой  $^{15}\text{N}$ , и присутствие и размещение таких атомов может быть определено в пределах квалификации в данной области.

**[0044]** Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения своих атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например диастереомерами, энантиомерами и атропоизомерами. Соединения настоящего изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (*R*)- или (*S*)-изомеров в каждом асимметричном центре или их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя все стереоизомеры и их смеси (рацемические или другие). Если в структуре существует один хиральный центр, но для этого центра не показана конкретная стереохимия, то оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров, описываются этой структурой. Если в структуре существует более одного хирального центра, но для центров не показана конкретная стереохимия, то все энантиомеры и диастереомеры, по отдельности или в виде смеси, описываются этой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

**[0045]** Изобретение относится к соединениям формулы I:



или их фармацевтически приемлемой соли, либо сольвату, либо N-оксиду, где кольцо A представляет собой 3–8-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

кольцо В представляет собой 6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, причем кольцо В необязательно является замещенным 1, 2 или 3 заместителями R<sub>4</sub>;

Z представляет собой O, S, NR<sup>b</sup>, NOR<sup>b</sup> или N–CN,

V представляет собой CL<sub>1</sub>R<sub>1</sub> или N

n равно 1 или 2 или 3;

m равно 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый L<sub>1</sub> независимо представляет собой связь, O, –C(O), S, NR, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкилин или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен, где R представляет собой H или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил;

каждый R<sub>1</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1–6</sub> алкоксид,

–C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, –C(O)R<sup>b</sup>, –OC(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>b</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –S(O)R<sup>b</sup>, –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –S(O)(=NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, –SF<sub>5</sub>, –P(O)R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, –P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), –B(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>) или –S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>;

каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, галогеналкил или CN;

каждый R<sub>3</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-арил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>b</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, –C(O)R<sup>b</sup>, –OC(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>b</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или –B(OR<sup>d</sup>)(OR<sup>c</sup>);

каждый R<sub>4</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, галогеналкил или CN;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой H, D, –C(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>c</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –C(=NOR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –C(=NCN)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –P(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>, –P(O)OR<sup>c</sup>OR<sup>b</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, SiR<sup>b</sup><sub>3</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub> алкил, –C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub> алкинил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-гетероарил, гетероциклоалкил, или гетероциклоалкенил;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой H, D, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил,

$C_0$ – $C_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $C_0$ – $C_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $R^c$  или  $R^d$  независимо представляет собой H, D,  $-C_1$ – $C_{10}$  алкил,  $-C_2$ – $C_6$  алкенил,  $-C_2$ – $C_6$  алкинил,  $-OC_1$ – $C_6$  алкил,  $-O$ -циклоалкил, арил,  $C_1$  алк-арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил,  $C_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил; или  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

$R_5$  представляет собой H, D,  $OR^b$ ,  $C_{1-4}$  алкил, причем  $C_{1-4}$  алкил может быть замещен по меньшей мере одним из галогена,  $-OH$ ,  $-CN$  или амина либо циклоалкила; и

$R_6$  независимо представляет собой H, D, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1$ – $C_6$  алкил,  $-C_2$ – $C_6$  алкенил,  $-C_2$ – $C_6$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, или гетероциклоалкенил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-S(O)(=NR^b)R^b$ ,  $-SF_5$ ,  $-P(O)R^bR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-B(OR^c)(OR^d)$  или  $-S(O)_2R^b$ .

**[0046]** В некоторых вариантах осуществления кольцо A в формуле (I) представляет собой 3–8-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо.

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления кольцо A в формуле (I) представляет собой 3–8-членное циклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 3-членное циклоалкильное кольцо. В других вариантах осуществления кольцо A представляет собой 4-членное циклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо A представляет собой 6-членное циклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо A представляет собой 7-членное циклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо A представляет собой 8-членное циклоалкильное кольцо.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления кольцо A в формуле (I) представляет собой 3–8-членное гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо A в формуле (I) представляет собой 3–8-членное гетероциклоалкильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 3-членное гетероциклоалкильное кольцо. В других вариантах осуществления кольцо A представляет

собой 4-членное гетероциклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-членное гетероциклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой 7-членное гетероциклоалкильное кольцо. В других дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой 8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

**[0049]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А в формуле (I) представляет собой циклопропан, оксиран или азиридин. В некоторых вариантах осуществления кольцо А в формуле (I) представляет собой циклобутан, оксетан или азетидин. В некоторых вариантах осуществления кольцо А в формуле (I) представляет собой циклопентан, тетрагидрофуран или пирролидин.

**[0050]** В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, причем кольцо В необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R<sub>4</sub>. В некоторых вариантах осуществления кольцо В в формуле (I) представляет собой фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо В в формуле (I) представляет собой 5–6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо В в формуле (I) замещено одним заместителем R<sub>4</sub>. В некоторых вариантах осуществления кольцо В в формуле (I) замещено двумя заместителями R<sub>4</sub>. В некоторых вариантах осуществления кольцо В в формуле (I) замещено тремя заместителями R<sub>4</sub>.

**[0051]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, галогеналкил и –CN. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой –C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой –C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил. В других вариантах осуществления изобретения R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой метил. В других вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой галогеналкил. В других вариантах осуществления изобретения R<sub>4</sub> в формуле I представляет собой –CN.

**[0052]** В некоторых вариантах осуществления изобретения Z в формуле (I) представляет собой O, S, NR<sup>b</sup>, NOR<sup>b</sup> или N–CN. В некоторых вариантах осуществления Z представляет

собой O. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой NR<sup>b</sup>. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой NOR<sup>b</sup>. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N-CN.

**[0053]** В некоторых вариантах осуществления кольцо В в формуле (I) представляет собой 5–6-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления кольцо В представляет собой тиофеновую группу.

**[0054]** В некоторых вариантах осуществления V в формуле (I) представляет собой N или CL<sub>1</sub>R<sub>1</sub>. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой N. В других вариантах осуществления V представляет собой CL<sub>1</sub>R<sub>1</sub>. В других вариантах осуществления V представляет собой CH.

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления n в формуле (I) равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В других вариантах осуществления n равно 2. В других дополнительных вариантах осуществления n равно 3.

**[0056]** В некоторых вариантах осуществления m в формуле (I) равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В других вариантах осуществления m равно 2.

**[0057]** В некоторых вариантах осуществления p в формуле (I) равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 0. В других вариантах осуществления p равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 2.

**[0058]** В некоторых вариантах осуществления q в формуле (I) равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления q равно 0. В некоторых вариантах осуществления q равно 1. В некоторых вариантах осуществления q равно 2. В других вариантах осуществления q равно 3. В других вариантах осуществления q равно 4. В других вариантах осуществления q равно 5. В других вариантах осуществления q равно 6.

**[0059]** В некоторых вариантах осуществления каждый L<sup>1</sup> в формуле I независимо представляет собой связь, O, -C(O), S, NR, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкилин или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен, где R представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

**[0060]** В некоторых вариантах осуществления L<sup>1</sup> представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L<sup>1</sup> представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления L<sup>1</sup> представляет собой -C(O). В некоторых вариантах осуществления L<sup>1</sup> представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления L<sup>1</sup> представляет собой NR. В некоторых вариантах

осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_2-C_6$  алкилин.

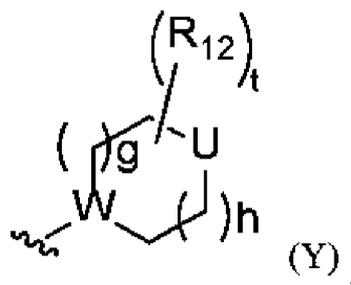
**[0061]** В некоторых вариантах осуществления  $R$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R$  представляет собой метил.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_1$  в формуле I независимо представляет собой  $H$ ,  $D$ , галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$  алкил,  $C_{1-6}$  алкоксид,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-S(O)(=NR^b)R^b$ ,  $-SF_5$ ,  $-P(O)R^bR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-B(OR^c)(OR^d)$  или  $-S(O)_2R^b$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-S(O)(=NR^b)R^b$ ,  $-SF_5$ ,  $-P(O)R^bR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-B(OR^c)(OR^d)$ ,  $-S(O)_2R^b$  и т. п.

**[0063]** В других вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой пиперазин. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой 7-членный

гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой спироконденсированную группу. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_1$  представляет собой диазаспирогептан.

**[0064]** В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу формулы  $Y$ :



где

представляет собой точку присоединения к  $L_1$ ;

$W$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или  $O$ ;

$R_{10}$  представляет собой  $H$ ,  $D$  или  $C_{1-6}$  алкил;

$R_{11}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_{12}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$t$  равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и

каждое  $g$  и  $h$  равно независимо 0, 1, 2 или 3.

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления  $W$  формулы  $Y$  представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления  $W$  формулы  $Y$  представляет собой  $N$ .

**[0066]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $NR_{10}$ . В других дополнительных вариантах осуществления  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $O$ .

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Y$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Y$  представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Y$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Y$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Y$  представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Y$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Y$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Y$  представляет собой  $D$ . В некоторых

вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Y$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Y$  представляет собой метил или этил.

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой метил и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор и один  $R_{11}$  представляет собой водород.

**[0070]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы  $Y$  представляет собой  $NCH_2CH_3$ .

**[0071]** В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Y$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Y$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Y$  равно 1. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Y$  равно 2. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Y$  равно 3.

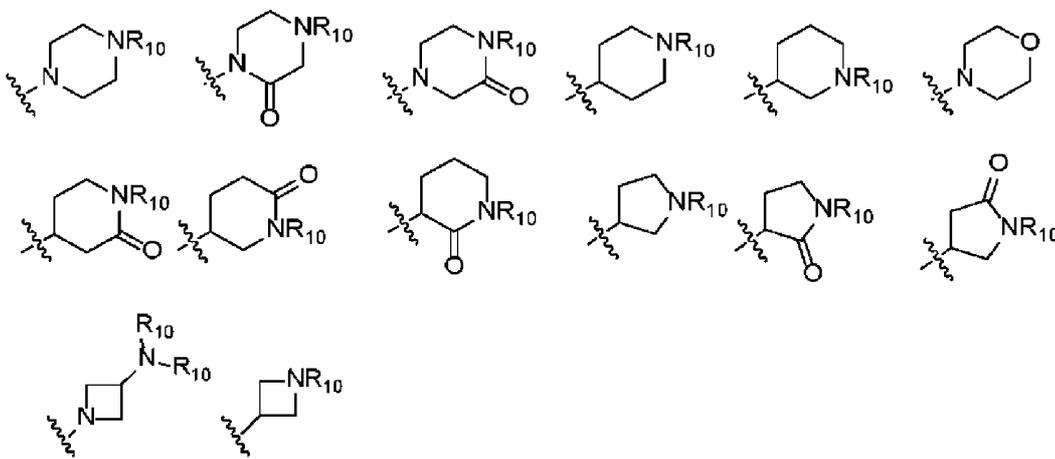
**[0072]** В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Y$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Y$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Y$  равно 1. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Y$  равно 2. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Y$  равно 3.

**[0073]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Y$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0074]** В некоторых вариантах осуществления  $t$  в формуле  $Y$  равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления  $t$  в формуле  $Y$  равно 0. В некоторых вариантах

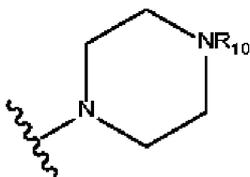
осуществления t в формуле Y равно 1. В других вариантах осуществления t в формуле Y равно 2. В других вариантах осуществления t в формуле Y равно 3. В некоторых вариантах осуществления t в формуле Y равно 4. В других вариантах осуществления t в формуле Y равно 5. В других вариантах осуществления t в формуле Y равно 6.

[0075] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу, выбранную из:



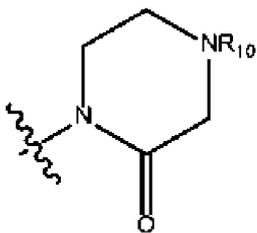
где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0076] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



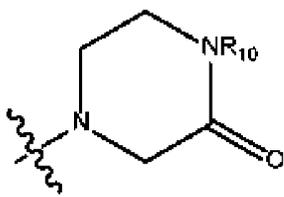
собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0077] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



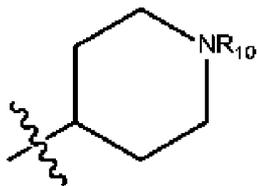
собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0078] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



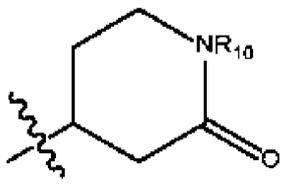
собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0079] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



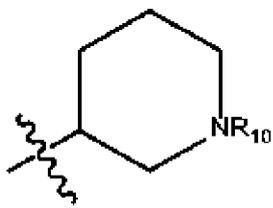
собой, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0080] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



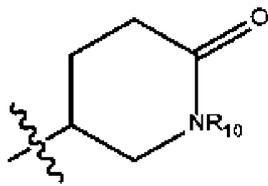
собой, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0081] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



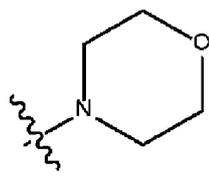
собой, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0082] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



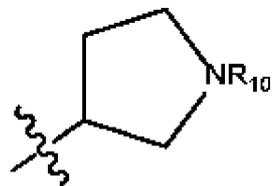
собой, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0083] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



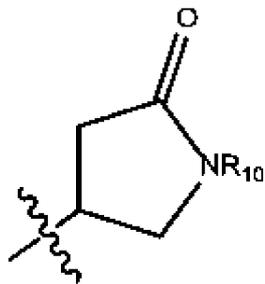
собой, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



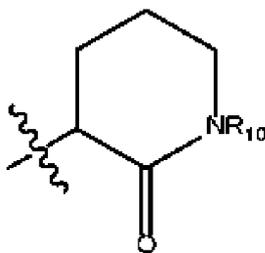
собой, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0085] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



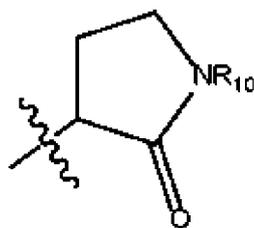
собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



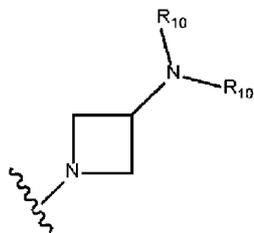
собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0087] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



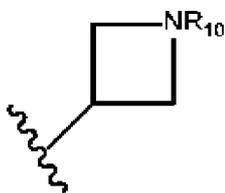
собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0088] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

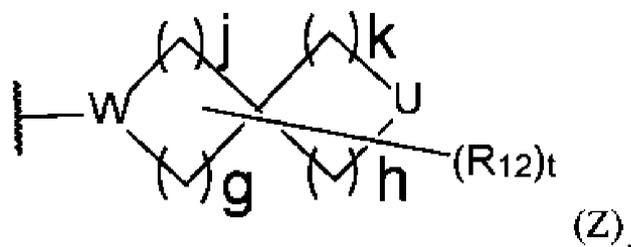
[0089] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет



собой , где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0090] В другом варианте осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой пиперазин. В другом варианте осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой пиперидин.

[0091] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу формулы  $Z$ :



где



представляет собой точку присоединения к  $L_1$ ;

$W$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или  $O$ ;

$R_{10}$  представляет собой  $H$  или  $C_{1-6}$  алкил;

$R_{11}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_{12}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$t$  равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

каждое  $g$ ,  $h$ ,  $j$  и  $k$  равно независимо 0, 1, 2 или 3.

[0092] В некоторых вариантах осуществления  $W$  формулы  $Z$  представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления  $W$  формулы  $Z$  представляет собой  $N$ .

[0093] В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $NR_{10}$ . В других дополнительных вариантах осуществления  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $O$ .

[0094] В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Z$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Z$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Z$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Z$  представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы  $Z$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

[0095] В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Z$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Z$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы  $Z$  представляет собой метил или этил.

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой метил и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор и один  $R_{11}$  представляет собой водород.

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы  $Z$  представляет собой  $NCH_2CH_3$ .

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Z$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Z$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Z$  равно 1. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Y$  равно 2. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле  $Z$  равно 3.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Z$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Z$  равно 1. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Z$  равно 2. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле  $Z$  равно 3.

**[0100]** В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле  $Z$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле  $Z$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле  $Z$  равно 1. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле  $Z$  равно 2. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле  $Z$  равно 3.

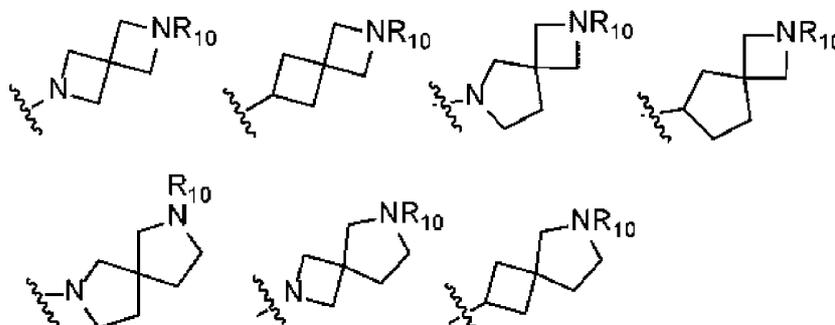
**[0101]** В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле  $Z$  равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле  $Z$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле  $Z$  равно 1. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле  $Z$  равно 2. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле  $Z$  равно 3.

**[0102]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Z$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Z$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы  $Z$  представляет

собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы Z представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы Z представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы Z представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{12}$  формулы Z представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

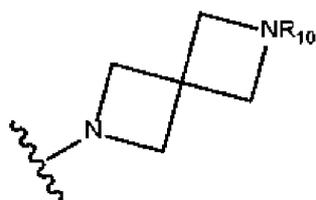
**[0103]** В некоторых вариантах осуществления t в формуле Z равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления t в формуле Z равно 0. В некоторых вариантах осуществления t в формуле Z равно 1. В других вариантах осуществления t в формуле Z равно 2. В других вариантах осуществления t в формуле Z равно 3. В некоторых вариантах осуществления t в формуле Z равно 4. В других вариантах осуществления t в формуле Z равно 5. В других вариантах осуществления t в формуле Z равно 6.

**[0104]** В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу, выбранную из:



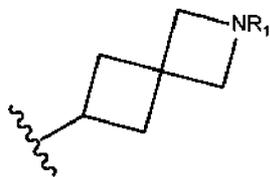
где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

**[0105]** В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



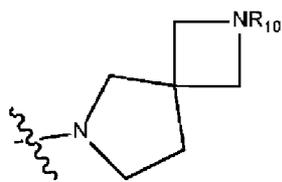
, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

**[0106]** В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



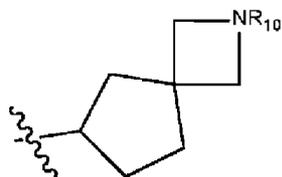
, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0107] В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



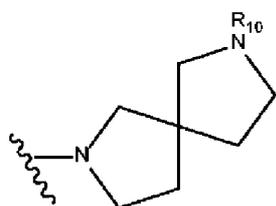
, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0108] В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



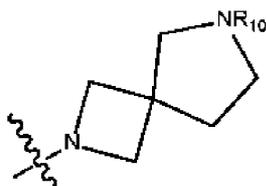
, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0109] В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



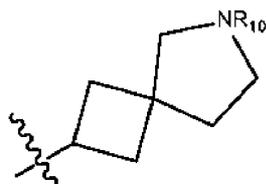
, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0110] В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0111] В других вариантах осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой



, где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

[0112] В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_2$  в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген,  $C_1-C_8$  алкоксид,  $C_1-C_8$  алкил, галогеналкил или  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой D. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой галоген. В других вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой фтор. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой  $C_1-$

$C_8$  алкоксид. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой  $C_1$ – $C_8$  алкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой галогеналкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_2$  представляет собой –CN.

**[0113]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_3$  в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, – $C_1$ – $C_6$  алкил, – $C_2$ – $C_6$  алкенил, – $C_2$ – $C_6$  алкинил,  $C_0$ – $C_1$  алк-арил,  $C_0$ – $C_1$  алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>b</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, –C(O)R<sup>b</sup>, –OC(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>b</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или –B(OR<sup>d</sup>)(OR<sup>c</sup>).

**[0114]** В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна функциональная группа  $R_3$  будет непосредственно связана с остальной частью соединения формулы (I) посредством атома углерода. В особенно предпочтительных аспектах этих вариантов осуществления каждый  $R_3$ , связанный через атом углерода, независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, – $C_1$ – $C_6$  алкил, – $C_2$ – $C_6$  алкенил, – $C_2$ – $C_6$  алкинил,  $C_0$ – $C_1$  алк-арил,  $C_0$ – $C_1$  алк-гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>b</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, –C(O)R<sup>b</sup>, –OC(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>b</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> или –B(OR<sup>d</sup>)(OR<sup>c</sup>).

**[0115]** В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой –OH. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой –CN. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой – $C_1$ – $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой – $C_2$ – $C_6$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой – $C_2$ – $C_6$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $C_0$ – $C_1$  алк-арил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $C_0$ – $C_1$  алк-гетероарил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой  $C_{3-10}$  циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой гетероциклоалкенил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R_3$  представляет собой –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>b</sup>,

$-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^a\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$  или  $-\text{B}(\text{OR}^d)(\text{OR}^c)$  и т. п. В некоторых аспектах по меньшей мере один  $\text{R}_3$  представляет собой гидроксилалкил. В других аспектах  $\text{R}_3$  представляет собой  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкил, например изопропил. В других аспектах  $\text{R}_3$  представляет собой оксо. В других аспектах  $\text{R}_3$  представляет собой оксо, связанный с атомом азота. В некоторых аспектах  $\text{R}_3$  представляет собой  $\text{OR}^a$ .

**[0116]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^a$  в формуле I независимо представляет собой H, D,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{NOR}^b)\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $-\text{P}(\text{OR}^c)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^c\text{OR}^b$ ,  $-$

$\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{SiR}^b_3$ ,  $-\text{C}_1\text{--C}_{10}$  алкил,  $-\text{C}_2\text{--C}_{10}$  алкенил,  $-\text{C}_2\text{--C}_{10}$  алкинил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-арил,

циклоалкил, циклоалкенил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил.

**[0117]** В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой

$-\text{C}(=\text{NR}^b)\text{NR}^b\text{R}^c$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой  $\text{C}(=\text{NOR}^b)\text{NR}^b\text{R}^c$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^b\text{R}^c$ .

**[0118]** В других вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой  $\text{P}(\text{OR}^c)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^c\text{OR}^b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{SiR}^b_3$  и т. п. В других дополнительных вариантах осуществления  $\text{R}^a$  представляет собой

$-\text{C}_1\text{--C}_{10}$  алкил,  $-\text{C}_2\text{--C}_{10}$  алкенил,  $-\text{C}_2\text{--C}_{10}$  алкинил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил и т. п.

**[0119]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^b$  в формуле I независимо представляет собой H, D,

$-\text{C}_1\text{--C}_6$  алкил,  $-\text{C}_2\text{--C}_6$  алкенил,  $-\text{C}_2\text{--C}_6$  алкинил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $\text{C}_0\text{--C}_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^b$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^b$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^b$  представляет собой  $-\text{C}_1\text{--}$

$C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $C_0-C_1$  алк-арил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой  $C_0-C_1$  алк-гетероарил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой гетероциклоалкенил.

**[0120]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^c$  или  $R^d$  в формуле I независимо представляет собой H, D,  $-C_1-C_6$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил, арил,  $C_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $C_1$  алк-гетероарил, гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-C_1-C_{10}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-OC_1-C_6$  алкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $-O$ -циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой арил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $C_1$  алк-арил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой циклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой  $C_1$  алк-гетероарил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой гетероарил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления  $R^c$  или  $R^d$  представляет собой гетероциклоалкенил.

**[0121]** В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^d$ , вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную, или моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкенильную группу. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^d$  образуют моноциклический гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^d$  образуют полициклический гетероциклоалкил. В других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^d$  образуют моноциклическую гетероциклоалкенильную группу. В

других дополнительных вариантах осуществления  $R^c$  и  $R^d$  образуют полициклическую гетероцикло-алкенильную группу.

**[0122]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_5$  в формуле I независимо представляет собой H, D,

$-OR^b$ ,  $C_{1-4}$  алкил, где  $C_{1-4}$  алкил может быть замещен по меньшей мере одним из галогена,  $-OH$ ,  $-CN$  или амина либо циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой  $-OR^b$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил. В других вариантах осуществления  $C_{1-4}$  алкильная группа  $R_5$  замещена по меньшей мере одним галогеном. В других вариантах осуществления

$C_{1-4}$  алкильная группа  $R_5$  замещена по меньшей мере одним  $-OH$ . В других вариантах осуществления

$C_{1-4}$  алкильная группа  $R_5$  замещена по меньшей мере одним  $-CN$ . В других вариантах осуществления

$C_{1-4}$  алкильная группа  $R_5$  замещена по меньшей мере одним амином. В других вариантах осуществления  $R_5$  представляет собой циклоалкил.

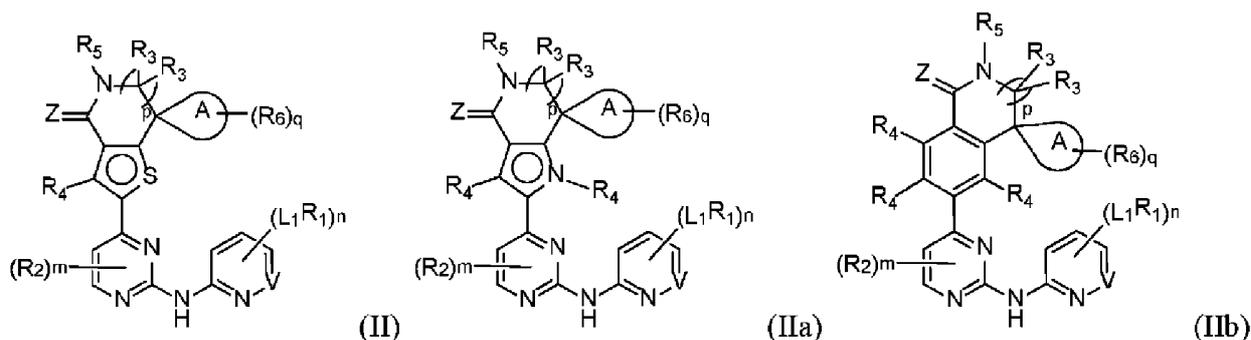
**[0123]** В некоторых вариантах осуществления каждый  $R_6$  в формуле I независимо представляет собой H, D, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-S(O)(=NR^b)R^b$ ,  $-SF_5$ ,  $-P(O)R^bR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-B(OR^c)(OR^d)$  или  $-S(O)_2R^b$ .

**[0124]** В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $-C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой  $-C_2-C_6$  алкинил. В других вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой арил. В других вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой гетероарил. В других вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой циклоалкил. В других вариантах

осуществления  $R_6$  представляет собой циклоалкенил. В других вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R_6$  представляет собой – $OR^a$ , – $SR^a$ , – $NR^cR^d$ , – $NR^aR^c$ , – $C(O)R^b$ , – $OC(O)R^b$ , – $C(O)OR^b$ , – $C(O)NR^cR^d$ , – $S(O)R^b$ , – $S(O)_2NR^cR^d$ , – $S(O)(=NR^b)R^b$ , – $SF_5$ , – $P(O)R^bR^b$ , – $P(O)(OR^b)(OR^b)$ , – $B(OR^c)(OR^d)$  или – $S(O)_2R^b$ .

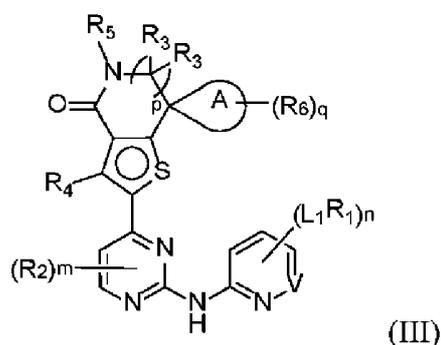
[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой сольваты. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой N-оксиды соединений формулы (I).

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы II, формулы IIa и формулы IIb



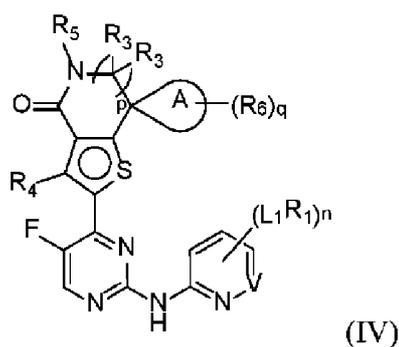
или их фармацевтически приемлемой солью, где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $(R_2)_m$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ ,  $Z$ ,  $V$ , кольцо  $A$  и  $p$  определены применительно к формуле (I).

[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы III



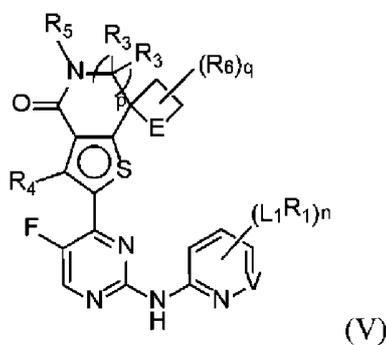
или их фармацевтически приемлемой солью, где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $(R_2)_m$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ ,  $V$ , кольцо  $A$  и  $p$  определены применительно к формуле (I).

[0128] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы IV



или их фармацевтически приемлемой солью, где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ ,  $V$ , кольцо  $A$  и  $p$  определены применительно к формуле (I).

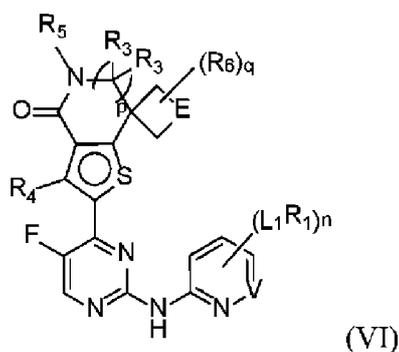
[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы V



или их фармацевтически приемлемой солью, где  $E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ , где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ ,  $V$  и  $p$  определены применительно к формуле (I).

[0130] В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле V представляет собой  $NR^a$ .

[0131] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы VI



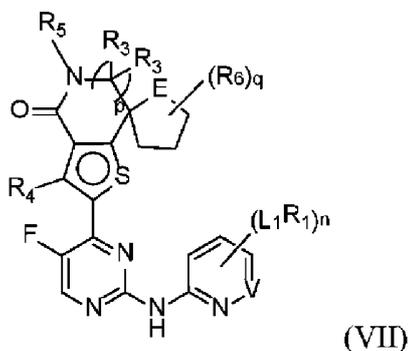
или их фармацевтически приемлемой солью, где E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ; где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ , V и p определены применительно к формуле (I).

**[0132]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой  $-O-$ .

В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле VI представляет собой  $NR^a$ .

**[0133]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы VII

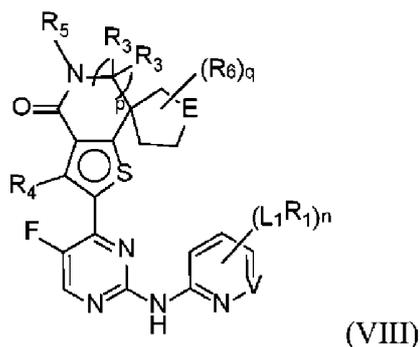


или их фармацевтически приемлемой солью, где E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ; и где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ , V и p определены применительно к формуле (I).

**[0134]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

–C(=O)NR– или NR<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой –O–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой –S–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой –C(=O)NR–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VII представляет собой NR<sup>a</sup>.

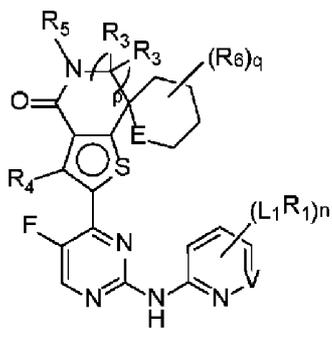
**[0135]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы VIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где E представляет собой связь, –O–, –S–, C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, –C(=O)NR<sup>a</sup>– или NR<sup>a</sup>; где каждый (L<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>n</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, (R<sub>6</sub>)<sub>q</sub>, V и p определены применительно к формуле (I).

**[0136]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой связь, –O–, –S–, C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, –C(=O)NR– или NR<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой –O–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой –S–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой –C(=O)NR–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле VIII представляет собой NR<sup>a</sup>.

**[0137]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы IX

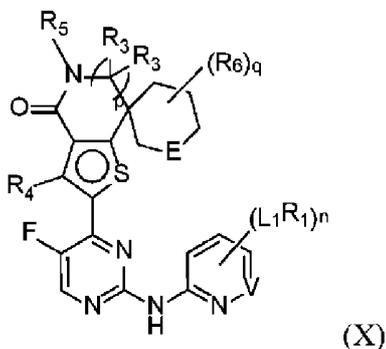


или их фармацевтически приемлемой солью, где E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ; где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ , V и p определены применительно к формуле (I).

**[0138]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой  $-O-$ .

В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле IX представляет собой  $NR^a$ .

**[0139]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы X

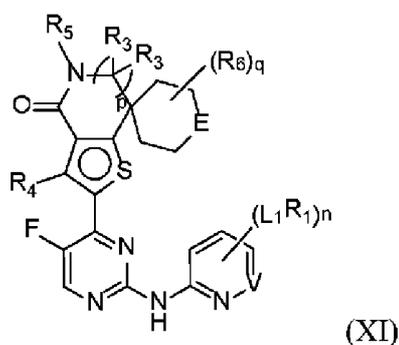


или их фармацевтически приемлемой солью, где E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ; где каждый  $(L_1R_1)_n$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $(R_6)_q$ , V и p определены применительно к формуле (I).

**[0140]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет

собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет собой –O–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет собой –S–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет собой C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет собой –C(=O)NR–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле X представляет собой NR<sup>a</sup>.

**[0141]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XI

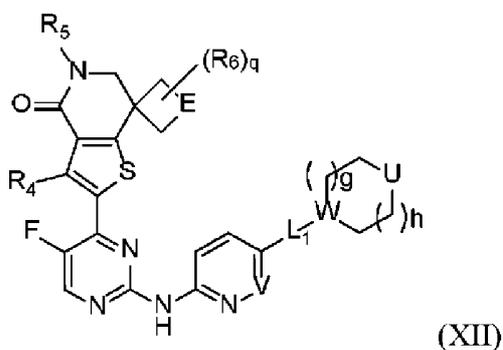


или их фармацевтически приемлемой солью, где E представляет собой связь, –O–, –S–, C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, –C(=O)NR<sup>a</sup>– или NR<sup>a</sup>; где каждый (L<sub>1</sub>R<sub>1</sub>)<sub>n</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, (R<sub>6</sub>)<sub>q</sub>, V и r определены применительно к формуле (I).

**[0142]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой связь, –O–, –S–, C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, –C(=O)NR– или NR<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой –O–

В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой –S–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой –C(=O)NR–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XI представляет собой NR<sup>a</sup>.

**[0143]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$(R_6)_q$  определен применительно к формуле (I);

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

U представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или O;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил.

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил; и

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3.

**[0144]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой  $-C(=O)NR^a-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XII представляет собой  $NR^a$ .

**[0145]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XII представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XII представляет собой  $C=O$ .



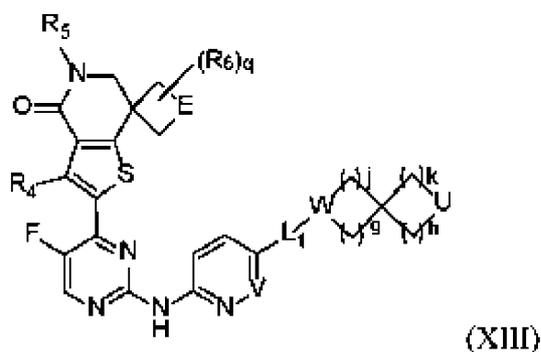
представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор, и один  $R_{11}$  представляет собой водород.

[0154] В некоторых вариантах осуществления U формулы XII представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления U формулы XII представляет собой  $NCH_2CH_3$ .

[0155] В некоторых вариантах осуществления g в формуле XII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XII равно 0. В некоторых вариантах осуществления g в формуле XII равно 1. В других вариантах осуществления g в формуле XII равно 2. В других вариантах осуществления g в формуле XII равно 3.

[0156] В некоторых вариантах осуществления h в формуле XII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XII равно 0. В некоторых вариантах осуществления h в формуле XII равно 1. В других вариантах осуществления h в формуле XII равно 2. В других вариантах осуществления h в формуле XII равно 3.

[0157] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$(R_6)_q$  определен применительно к формуле (I);

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

U представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или O;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид; и

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3.

**[0158]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой  $-O-$ .

В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой  $-S-$ . В

некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой  $C(R^a)_2$ . В

некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой

$-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIII представляет собой  $NR^a$ .

**[0159]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XIII

представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XIII

представляет собой  $C=O$ .

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XIII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XIII представляет собой N.

**[0161]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XIII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления W формулы XIII представляет собой N.

**[0162]** В некоторых вариантах осуществления U формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ .

В других вариантах осуществления U формулы XIII представляет собой  $NR_{10}$ . В других

дополнительных вариантах осуществления U формулы XIII представляет собой O.

**[0163]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIII представляет собой H. В

некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIII представляет собой D. В некоторых

вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIII представляет собой фтор. В некоторых

вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других

вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIII представляет собой метил или этил. В

некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0164]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIII представляет собой H. В

некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIII представляет собой D. В некоторых

вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других

вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIII представляет собой галогеналкил.

**[0165]** В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой метил, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIII представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор, и один  $R_{11}$  представляет собой водород.

**[0166]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы XIII представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы XIII представляет собой  $NCH_2CH_3$ .

**[0167]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIII представляет собой галогеналкил.

**[0168]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIII представляет собой галогеналкил.

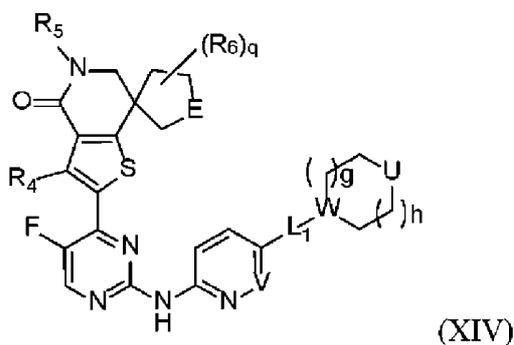
**[0169]** В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XIII равно 1. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XIII равно 2. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XIII равно 3.

**[0170]** В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIII равно 1. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XIII равно 2. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XIII равно 3.

[0171] В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле XIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле XIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле XIII равно 1. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле XIII равно 2. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле XIII равно 3.

[0172] В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XIII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XIII равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XIII равно 1. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле XIII равно 2. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле XIII равно 3.

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XIV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

$E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$(R_6)_q$  определен применительно к формуле (I);

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

$V$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$W$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или  $O$ ;

$R_{10}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ ,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_4$  представляет собой  $H$ ,  $D$ ,  $Me$  или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой  $H$ ,  $D$ ,  $Me$  или галогеналкил; и

каждое  $g$  и  $h$  равно независимо 0, 1, 2 или 3.

[0174] В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XIV представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XIV представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XIV представляет собой –

O-. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIV представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIV представляет собой C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIV представляет собой -C(=O)NR-. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIV представляет собой NR<sup>a</sup>.

**[0175]** В некоторых вариантах осуществления изобретения L<sub>1</sub> формулы XIV представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения L<sub>1</sub> формулы XIV представляет собой -CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления L<sub>1</sub> формулы XIV представляет собой C=O.

**[0176]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XIV представляет собой CR<sub>11</sub>. В других вариантах осуществления V формулы XIV представляет собой N.

**[0177]**

**[0178]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XIV представляет собой CR<sub>11</sub>. В других вариантах осуществления W формулы XIV представляет собой N.

**[0179]** В некоторых вариантах осуществления U формулы XIV представляет собой C(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>. В других вариантах осуществления U формулы XIV представляет собой NR<sub>10</sub>. В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XIV представляет собой O.

**[0180]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>11</sub> формулы XIV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R<sub>11</sub> формулы XIV представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R<sub>11</sub> формулы XIV представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R<sub>11</sub> формулы XIV представляет собой

C<sub>1-6</sub> алкил. В других вариантах осуществления R<sub>11</sub> формулы XIV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>11</sub> формулы XIV представляет собой C<sub>1-6</sub> алкоксид.

**[0181]** В некоторых вариантах осуществления R<sub>10</sub> формулы XIV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R<sub>10</sub> формулы XIV представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления R<sub>10</sub> формулы XIV представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил. В других вариантах осуществления R<sub>10</sub> формулы XIV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R<sub>10</sub> формулы XIV представляет собой галогеналкил.

**[0182]** В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XIV представляет собой C(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, каждый R<sub>11</sub> представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XIV представляет собой C(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, каждый R<sub>11</sub> представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XIV представляет собой C(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, один R<sub>11</sub> представляет собой метил, и один R<sub>11</sub> представляет собой водород. В некоторых

вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы XIV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор, и один  $R_{11}$  представляет собой водород.

**[0183]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы XIV представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы XIV представляет собой  $NCH_2CH_3$ .

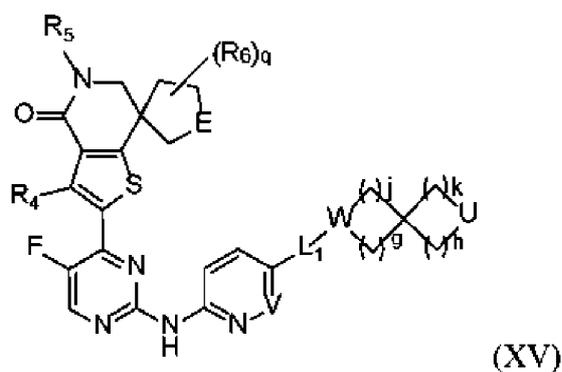
**[0184]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIV представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIV представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIV представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIV представляет собой галогеналкил.

**[0185]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIV представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIV представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIV представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIV представляет собой галогеналкил.

**[0186]** В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XIV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XIV равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XIV равно 1. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XIV равно 2. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XIV равно 3.

**[0187]** В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIV равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XIV равно 1. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XIV равно 2. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XIV равно 3.

**[0188]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XV



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$(R_6)_q$  определен применительно к формуле (I);

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

U представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или O;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил; и

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3.

**[0189]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой  $-C(=O)NR^a-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XV представляет собой  $NR^a$ .

**[0190]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XV представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XV представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XV представляет собой  $C=O$ .

**[0191]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XV представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XV представляет собой N.

**[0192]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XV представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления W формулы XV представляет собой N.

**[0193]** В некоторых вариантах осуществления U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ . В других вариантах осуществления U формулы XV представляет собой  $NR_{10}$ . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XV представляет собой O.

**[0194]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XV представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XV представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XV представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XV представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0195]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XV представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XV представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XV представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XV представляет собой галогеналкил.

**[0196]** В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой метил, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если U формулы XV представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор, и один  $R_{11}$  представляет собой водород.

**[0197]** В некоторых вариантах осуществления U формулы XV представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления U формулы XV представляет собой  $NCH_2CH_3$ .

**[0198]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XV представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XV представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XV представляет собой галогеналкил.

**[0199]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XV представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XV представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XV представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XV представляет собой галогеналкил.

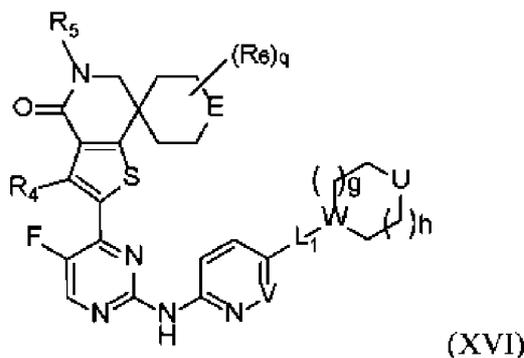
**[0200]** В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XV равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XV равно 1. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XV равно 2. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XV равно 3.

**[0201]** В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XV равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XV равно 1. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XV равно 2. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XV равно 3.

**[0202]** В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле XV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле XV равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $j$  в формуле XV равно 1. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле XV равно 2. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле XV равно 3.

**[0203]** В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XV равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XV равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XV равно 1. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле XV равно 2. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле XV равно 3.

**[0204]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XVI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$(R_6)_q$  определен применительно к формуле (I);

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

U представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или O;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил; и

каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3.

**[0205]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой  $-C(=O)NR^a-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVI представляет собой  $NR^a$ .

**[0206]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XVI представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XVI представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XVI представляет собой  $C=O$ .

**[0207]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XVI представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XVI представляет собой N.

- [0208]** В некоторых вариантах осуществления  $W$  формулы XVI представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления  $W$  формулы XVI представляет собой  $N$ .
- [0209]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы XVI представляет собой  $NR_{10}$ . В других дополнительных вариантах осуществления  $U$  формулы XVI представляет собой  $O$ .
- [0210]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVI представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVI представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVI представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVI представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.
- [0211]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVI представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVI представляет собой  $D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVI представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVI представляет собой галогеналкил.
- [0212]** В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой метил, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой галоген, и один  $R_{11}$  представляет собой водород. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , каждый  $R_{11}$  представляет собой фтор. В других вариантах осуществления, если  $U$  формулы XVI представляет собой  $C(R_{11})_2$ , один  $R_{11}$  представляет собой фтор, и один  $R_{11}$  представляет собой водород.
- [0213]** В некоторых вариантах осуществления  $U$  формулы XVI представляет собой  $NCH_3$ . В других вариантах осуществления  $U$  формулы XVI представляет собой  $NCH_2CH_3$ .
- [0214]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVI представляет собой  $H$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVI представляет собой  $D$ . В некоторых

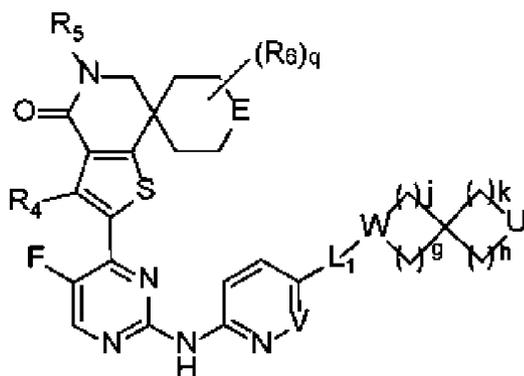
вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVI представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVI представляет собой галогеналкил.

[0215] В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVI представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVI представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVI представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVI представляет собой галогеналкил.

[0216] В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XVI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XVI равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $g$  в формуле XVI равно 1. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XVI равно 2. В других вариантах осуществления  $g$  в формуле XVI равно 3.

[0217] В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XVI равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XVI равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $h$  в формуле XVI равно 1. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XVI равно 2. В других вариантах осуществления  $h$  в формуле XVI равно 3.

[0218] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XVII



(XVII)

или их фармацевтически приемлемой солью, где

$E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$(R_6)_q$  определен применительно к формуле (I);

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

$V$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$W$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или  $O$ ;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил; и

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3.

**[0219]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVII представляет собой  $NR^a$ .

**[0220]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XVII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XVII представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XVII представляет собой  $C=O$ .

**[0221]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XVII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XVII представляет собой N.

**[0222]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XVII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления W формулы XVII представляет собой N.

**[0223]** В некоторых вариантах осуществления U формулы XVII представляет собой  $C(R_{11})_2$ . В других вариантах осуществления U формулы XVII представляет собой  $NR_{10}$ . В других дополнительных вариантах осуществления U формулы XVII представляет собой O.

**[0224]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVII представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVII представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

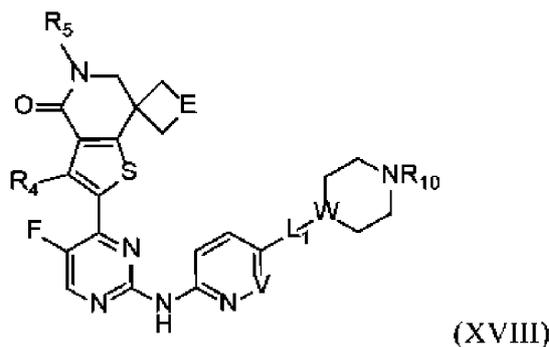
**[0225]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVII представляет собой галогеналкил.



осуществления  $j$  в формуле XVII равно 1. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле XVII равно 2. В других вариантах осуществления  $j$  в формуле XVII равно 3.

**[0233]** В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XVII равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XVII равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $k$  в формуле XVII равно 1. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле XVII равно 2. В других вариантах осуществления  $k$  в формуле XVII равно 3.

**[0234]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XVIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

$E$  представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

$V$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$W$  представляет собой  $CR_{11}$  или  $N$ ;

$R_4$  представляет собой  $H$ ,  $D$ ,  $Me$  или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой  $H$ ,  $D$ ,  $Me$  или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ , фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид, и

$R_{10}$  представляет собой  $H$ ,  $D$ ,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил.

**[0235]** В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XVIII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XVIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XVIII представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XVIII представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XVIII представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $E$  в формуле XVIII

представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XVIII представляет собой  $NR^a$ .

**[0236]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XVIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XVIII представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XVIII представляет собой  $C=O$ .

**[0237]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XVIII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XVIII представляет собой N.

**[0238]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XVIII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления W формулы XVIII представляет собой N.

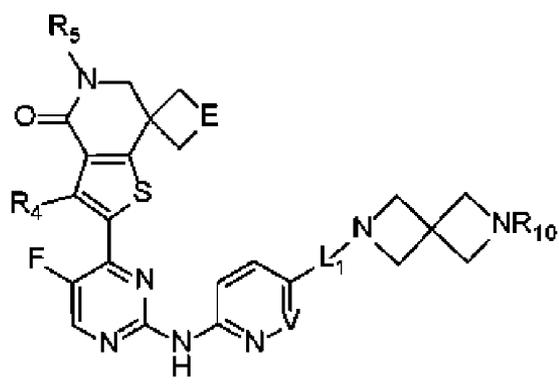
**[0239]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVIII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XVIII представляет собой галогеналкил.

**[0240]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVIII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XVIII представляет собой галогеналкил.

**[0241]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVIII представляет собой галогеналкил.

**[0242]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVIII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XVIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0243]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XIX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N; и

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; и

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0244]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XIX представляет собой  $NR^a$ .

**[0245]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XIX представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XIX представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XIX представляет собой  $C=O$ .

**[0246]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XIX представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XIX представляет собой N.

**[0247]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIX представляет собой D. В некоторых

вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIX представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XIX представляет собой галогеналкил.

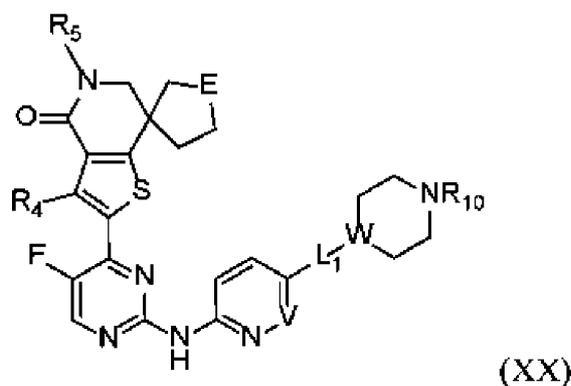
[0248] В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIX представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XIX представляет собой галогеналкил.

[0249] В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIX представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XIX представляет собой галогеналкил.

[0250] В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIX представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$

формулы XIX представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XIX представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

[0251] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XX



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;  $R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид; и

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил.

**[0252]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой связь, –O–, –S–,  $C(R^a)_2$ ,

–C(=O)NR– или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой –O–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой –S–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой –C(=O)NR–. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XX представляет собой  $NR^a$ .

**[0253]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XX представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XX представляет собой –CH<sub>2</sub>–. В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XX представляет собой C=O.

**[0254]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XX представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XX представляет собой N.

**[0255]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XX представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления W формулы XX представляет собой N.

**[0256]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XX представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XX представляет собой галогеналкил.

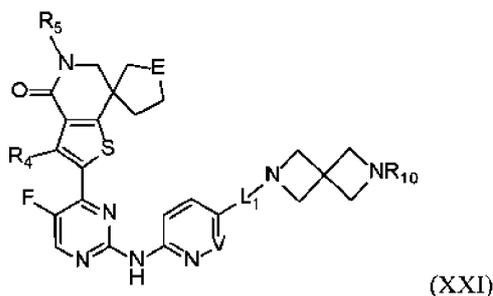
**[0257]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XX представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XX представляет собой галогеналкил.

**[0258]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XVIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других

вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XX представляет собой галогеналкил.

**[0259]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XX представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XX представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XX представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XX представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XX представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XX представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0260]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXI



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; и

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0261]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXI представляет собой  $NR^a$ .

**[0262]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XXI представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XXI представляет собой  $-\text{CH}_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XXI представляет собой  $\text{C}=\text{O}$ .

**[0263]** В некоторых вариантах осуществления  $V$  формулы XXI представляет собой  $\text{CR}_{11}$ . В других вариантах осуществления  $V$  формулы XXI представляет собой  $\text{N}$ .

**[0264]** В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXI представляет собой  $\text{H}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXI представляет собой  $\text{D}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXI представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXI представляет собой галогеналкил.

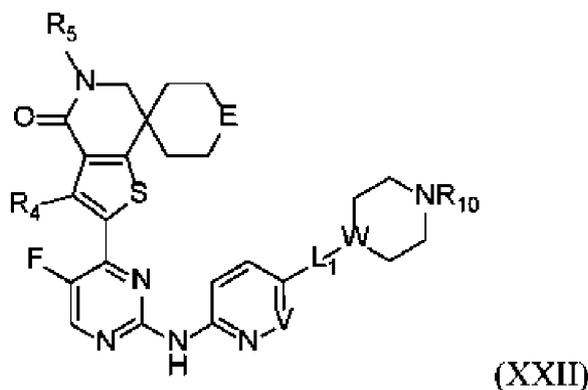
**[0265]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXI представляет собой  $\text{H}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXI представляет собой  $\text{D}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXI представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXI представляет собой галогеналкил.

**[0266]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXI представляет собой  $\text{H}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXI представляет собой  $\text{D}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXI представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXI представляет собой галогеналкил.

**[0267]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXI представляет собой  $\text{H}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXI представляет собой  $\text{D}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXI представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$

формулы XXI представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXI представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXI представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкоксид.

**[0268]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид; и

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил.

**[0269]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,

$-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXII представляет собой  $NR^a$ .

**[0270]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XXII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XXII представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XXII представляет собой  $C=O$ .

**[0271]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XXII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XXII представляет собой N.

**[0272]** В некоторых вариантах осуществления W формулы XXII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления W формулы XXII представляет собой N.

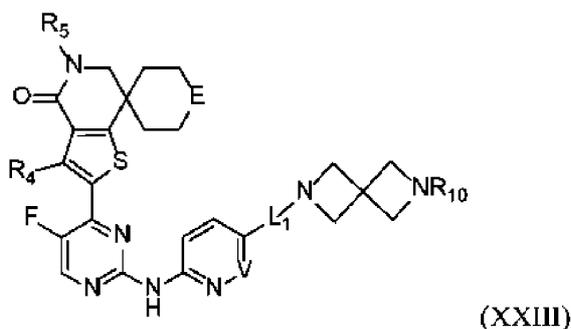
[0273] В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXII представляет собой галогеналкил.

[0274] В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXII представляет собой галогеналкил.

[0275] В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXII представляет собой галогеналкил.

[0276] В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXII представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXII представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

[0277] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) представлены соединениями формулы XXIII



или их фармацевтически приемлемой солью, где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил; и

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0278]** В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR-$  или  $NR^a$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой  $C(R^a)_2$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой  $-C(=O)NR-$ . В некоторых вариантах осуществления E в формуле XXIII представляет собой  $NR^a$ .

**[0279]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XXIII представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $L_1$  формулы XXIII представляет собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L_1$  формулы XXIII представляет собой  $C=O$ .

**[0280]** В некоторых вариантах осуществления V формулы XXIII представляет собой  $CR_{11}$ . В других вариантах осуществления V формулы XXIII представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXIII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_4$  формулы XXIII представляет собой галогеналкил.

**[0281]** В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXIII представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R_5$  формулы XXIII представляет собой галогеналкил.

**[0282]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{10}$  формулы XXIII представляет собой метил или этил.

**[0283]** В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXIII представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXIII представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXIII представляет собой фтор. В

некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В других вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXIII представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления  $R_{11}$  формулы XXIII представляет собой  $C_{1-6}$  алкоксид.

**[0284]** В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой:

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

или их фармацевтически приемлемую соль.

**[0285]** В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой:

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

5'-этил-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

3'-хлор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-3'-(трифторметил)спиро [циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-хлор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-этил-3'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро [циклопропан-1,6'-тиено [2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено [2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

5'-этил-2'-(5-метил-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро [циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

5'-этил-2'-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил] амино]пиримидин-4-ил] спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

5'-этил-2'-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил] амино]пиримидин-4-ил] спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

5'-этил-2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

5'-этил-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)спиро [циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(2-((5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро [циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро [3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-3'-(трифторметил)спиро [циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

3'-хлор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1-этилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил) пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(2-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил) -3', 5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-((3aS,6aS)-5-этилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

5-метил-2-[4-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено [3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

5-метил-2-[5-метил-2-[[5-(2-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил]амино] пиримидин-4-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[5-хлор-2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[5-хлор-2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил) пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1-(2,2-дифторэтил) пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(4-метил-пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1-этил-1,6-дiazаспиро [3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил) амина)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро [3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил) амина)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1,4-дизабицикло [3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

5-метил-2-[4-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он;

5-метил-2-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он;

2-[5-хлор-2-[[5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино] пиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-(метил-d3)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-(метил-d3)-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-морфолино-пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

2-[2-[[5-(1,4-дизабицикло [3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2-[5-фтор-2-[[5-[4-метил-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2'-[5-фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3'-метил-5'-(тридейтериометил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

2'-[2-[[5-(1-этилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

(E)-2'-(2-((5-(1-(бут-2-ен-1-ил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2-[5-фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино] пиримидин-4-ил]-3-метил-спиро[5H-тиено[2,3-с]пиррол-6,1'-циклопропан]-4-он;

5'-этил-2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-4''H-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2''-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5''-метил-5'',6''-дигидро-4''H-диспиро[циклопропан-1,1'-циклобутан-3',7''-тиено[3,2-с]пиридин]-4''-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-2,3,5,5',6,6'-гексагидро-4''H-спиро[пиран-4,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

5'-метил-2'-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2'-(2-((5-(2-этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено [2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2-[2-[[6-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-ил]амино] -5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2'-(5-фтор-2-((6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4''H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

3,3-дифтор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4''H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3,3-дифтор-5'-метил-5',6'-дигидро-4''H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

2-[2-[[5-(4-этил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2-[5-фтор-2-[[6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он; или

его фармацевтически приемлемой соли.

**[0286]** В других дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой:

6'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он;

6'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он;

6'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он;

6'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'Н-спиро[циклобутан-1,4'-изохинолин]-1'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1',5'-диметил-5',6'-дигидроспиро [циклопентан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'Н)-он;

6'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метилспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он;

6'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-2'-метилспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он; или

его фармацевтически приемлемой соли.

**[0287]** Будет очевидно, что соединения формулы I, включая все подроды, описанные в настоящем документе, могут иметь множество стереогенных центров. В результате имеется множество стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) соединений формулы I (и подродов, описанных в настоящем документе). Настоящее изобретение предусматривает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения формулы I (и подродов, описанных в настоящем документе), а также смесей указанных стереоизомеров.

**[0288]** Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений формулы I (включая все подроды, описанные в настоящем документе) также входят в объем настоящего изобретения.

**[0289]** Изотопические варианты соединений формулы I (включая все подроды, описанные в настоящем документе) также рассматриваются в настоящем описании.

#### Фармацевтические композиции и способы введения

**[0290]** В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемую соль либо сольват.

**[0291]** Предложенные фармацевтические композиции обычно получают для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или их производного. При необходимости фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор, и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

**[0292]** Рассматриваемые фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости одно или более соединений согласно настоящему изобретению и другой (-ие) агент (-ы) могут быть смешаны с препаратом, или оба компонента могут быть составлены в отдельные препараты для применения в комбинации отдельно или одновременно.

**[0293]** В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами выше, и включающем их), масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0294]** В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений согласно изобретению составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25%, 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25%, 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25%, 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25%, 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25%, 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25%, 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25%, 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%,

0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определенном любыми двумя числами выше, и включающем их), масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0295]** В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0296]** В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9%, масс./масс., масс./об. или об./об.

**[0297]** В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или составляет менее 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г,

0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или количество в диапазоне, заданном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их).

**[0298]** В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или количество в диапазоне, заданном двумя значениями выше и включающем их).

**[0299]** В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне 0,0001–10 г, 0,0005–9 г, 0,001–8 г, 0,005–7 г, 0,01–6 г, 0,05–5 г, 0,1–4 г, 0,5–4 г или 1–3 г.

**[0300]** Соединения согласно настоящему изобретению эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примеры дозировок, которые могут быть использованы, представляют дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Типичная дозировка составляет от 10 до 30 мг в сутки. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводят соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, и предпочтений и опыта лечащего врача.

**[0301]** Фармацевтическая композиция по изобретению, как правило, содержит активный ингредиент (т. е. соединение по изобретению) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или его координационный комплекс и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая, без ограничений, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

**[0302]** Ниже описаны не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения

**[0303]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение по изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения.

**[0304]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) эффективное количество соединения по изобретению; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

**[0305]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для перорального употребления. Фармацевтические композиции изобретения, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждый из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента в виде порошка или в гранулах, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармакологии, но все способы включают этап приведения активного ингредиента в контакт с носителем, который представляет собой один или более необходимых ингредиентов. По существу, композиции получают посредством непрерывного и равномерного примешивания активного ингредиента к жидким носителям, или мелкодисперсным твердым носителям, или обоим типам носителей и последующего (при необходимости) формования продукта с получением желательной композиции. Например, таблетка может быть приготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать путем прессования в подходящей машине активного ингредиента, находящегося в свободнотекущей форме, такой как порошок или гранулы, и необязательно перемешанного с эксципиентом, включая, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получать путем формования в приемлемой машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

**[0306]** Настоящее изобретение дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтической области в качестве средства моделирования длительного хранения для определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, содержащие лактозу, могут быть выполнены безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть приготовлена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие наборы рецептур. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничений, герметично запечатанную фольгу, пластик или т. п., контейнеры с единичной дозой, блистерную упаковку и контурную упаковку.

**[0307]** Активный ингредиент может быть скомбинирован в однородной смеси с фармацевтической несущей средой в соответствии с обычными техниками приготовления фармацевтических составов. Носитель можно применять в самом широком разнообразии форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. При получении композиций для пероральной дозированной формы любую из обычных фармацевтических сред можно использовать в качестве таких носителей, как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как, суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или в случае пероральных твердых препаратов могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы. Например, в случае твердых пероральных препаратов подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости на таблетки можно наносить покрытие с применением стандартных водных или безводных методик.

**[0308]** К связующим веществам, приемлемым для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, без ограничений, относятся кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природная и синтетическая камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакантовая камедь, гуаровая камедь, целлюлоза и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксилметилцеллюлоза, натрий-карбоксилметилцеллюлоза), поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза и их смеси.

**[0309]** К примерам наполнителей, приемлемых для применения в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, без ограничений, относятся тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическая целлюлоза, порошок целлюлозы, декстраты, каолин, маннит, кремниевая кислота, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

**[0310]** Вещества для улучшения распадаемости таблеток можно использовать в композициях изобретения для получения таблеток, которые распадаются при воздействии водной среды. Слишком большое количество вещества для улучшения распадаемости таблеток может приводить к получению таблеток, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое количество может быть недостаточным для обеспечения распадаемости и, таким образом, может изменять скорость и степень высвобождения активного ингредиента (-ов) из дозированной формы. Таким образом, для образования дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе, следует использовать достаточное количество вещества для улучшения распадаемости таблеток, которое не является ни слишком малым, ни слишком большими, следовательно, не оказывает негативного влияния на высвобождение активного (-ых) ингредиента (-ов). Применяемое количество вещества для улучшения распадаемости таблеток может изменяться в зависимости от типа состава и маршрута введения и может быть хорошо известно рядовым специалистам в данной области. В фармацевтической композиции можно использовать от примерно 0,5 до примерно 15 массовых процентов разрыхлителя или от примерно 1 до примерно 5 массовых процентов разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать для формирования фармацевтических композиций и дозированных форм по изобретению, включают без ограничений агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую

целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натриевую соль гликолята крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно желатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

**[0311]** К смазывающим веществам, которые можно применять для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, без ограничений, относятся стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллауреат, агар и их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силикоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее вещество необязательно может быть добавлено в количестве менее чем около 1 массового процента фармацевтической композиции.

**[0312]** Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент в них может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красящим веществом или красителями, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

**[0313]** Таблетки могут не иметь покрытия или на них известными методами может быть нанесено покрытие, замедляющее распадаемость и всасывание в желудочно-кишечном тракте, таким образом обеспечивая устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться замедляющий высвобождение материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, и при этом активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, парафиновым маслом или оливковым маслом.

**[0314]** Поверхностно-активное вещество, которое можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм изобретения, включает, без ограничений, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-

активные вещества и их смеси. Таким образом, можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, можно использовать смесь липофильных поверхностно-активных веществ или можно использовать смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

**[0315]** Приемлемое гидрофильное поверхностно-активное вещество обычно может иметь значение HLB по меньшей мере 10, в то время как приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение HLB, равное или менее чем примерно 10. Эмпирический параметр, используемый для определения относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляет собой гидрофильно-липофильный баланс (значение «HLB»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

**[0316]** Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются такие соединения, которые имеют значение HLB более чем примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала HLB обычно не применима. Аналогичным образом, липофильные (т. е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение HLB, равное или составляющее менее чем примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является просто общим правилом, обычно используемым для получения состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

**[0317]** Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Приемлемые ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и диацетилированной винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинилированные

моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

**[0318]** В пределах вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают в себя, в качестве примера, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирной кислоты; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактаты; сложные эфиры моно- и диацетилированной винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

**[0319]** Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, сложных эфиров лактиловых жирных кислот, стеароил-2-лактата, стеароиллактата, сукцинированных моноглицеридов, моно/диацетилированных эфиров винной кислоты моно/диглицеридов, эфиров лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, мирилата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терецилсульфата, докузата, лауроилкарнитинов, пальмитоилкарнитинов, миристоилкарнитинов и их солей и смеси.

**[0320]** Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; простые эфиры полиоксиалкилена и алкила, такие как простые эфиры полиэтиленгликоля и алкила; алкилфенолы полиоксиалкилена, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры полиоксиалкилена, алкилфенола и жирной кислоты, такие как моноэфиры жирных кислот с полиэтиленгликолем и диэфиры жирных кислот с полиэтиленгликолем; сложные эфиры полиэтиленгликоля, глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиглицерина и жирной кислоты; сложные эфиры полиоксиалкилена, сорбитана и жирной кислоты, такие как сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты; гидрофильные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных

кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, производные и их аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилена; и их смеси; сложный эфир полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты и продукты гидрофильной переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритритол или сахарид.

**[0321]** Другие гидрофильно-неионогенные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилстеарат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилалаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капрат/каприлат глицериды, ПЭГ-8 капрат/каприлат глицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерол, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитана лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, моностеарат сахарозы, монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, ряд нонилфенолов ПЭГ 10–100, ряд октилфенолов ПЭГ 15–100 и полочсамеры.

**[0322]** Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают только в качестве примера: жирные спирты, сложные эфиры глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры ацетилизованного глицерина и жирной кислоты; сложные эфиры жирных кислот и низшего спирта; сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты; сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты; сложные эфиры полиэтиленгликоля, сорбитана и жирной кислоты; стеролы и производные стеролов; полиоксиэтилированные стеролы и производные стеролов; простые эфиры полиэтиленгликоля и алкила; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты моно- и диглицеридов; гидрофобные

продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; маслорастворимые витамины / производные витаминов; и их смеси. В пределах этой группы предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирной кислоты, сложные эфиры пропиленгликоля и жирной кислоты и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты переэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

**[0323]** В одном варианте осуществления композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей растворимости и/или растворения соединения настоящего изобретения и сведения к минимуму осаждения соединения настоящего изобретения. Это может быть особенно важно для композиций, не предназначенных для перорального применения, например композиций для инъекций. Также солюбилизатор может быть добавлен для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в качестве стабильного или гомогенного раствора либо дисперсии.

**[0324]** Примеры подходящих солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднечисленную молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, такие как простой эфир ПЭГ тетрагидрофурфурилового спирта (гликофуrol) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон,  $\epsilon$ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля,  $\epsilon$ -капролактон и его изомеры,  $\delta$ -валеролактон и его изомеры,  $\beta$ -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидон, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

**[0325]** Кроме того, могут быть использованы смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничений, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200–100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

**[0326]** Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет четких ограничений. Количество заданного солюбилизатора может быть ограничено биологически приемлемым количеством, которое может быть легко определено специалистами в данной области. В некоторых случаях может быть выгодно включать количества солюбилизаторов, намного превышающие биологически приемлемые количества, например для получения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляют перед обеспечением композиции субъекта с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, в случае наличия солюбилизатор может иметь массовое соотношение 10%, 25%, 50%), 100% или до примерно 200% > по массе из расчета на общую массу лекарственного средства и других эксципиентов. При необходимости также можно использовать очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5% >, 2% >, 1%) или даже менее. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1% > до примерно 100%, чаще всего от примерно 5% > до примерно 25% >, по массе.

**[0327]** Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничений, агенты для снижения вязкости, противовспенивающие вещества, буферные вещества, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, тонизирующие вещества, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазочные средства и их смеси.

**[0328]** Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния,

синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометана (ТРИС) и т. п. Также приемлемыми являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такой как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т. п. Также могут быть использованы соли многоосновных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т. п. Пример может включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

**[0329]** Приемлемые кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Примеры приемлемых органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, металсульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновою кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновою кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевою кислоту, толуолсульфоновою кислоту, мочевою кислоту и т. п.

### Фармацевтические композиции для инъекций

**[0330]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

**[0331]** Формы, в которых новые композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены для введения посредством инъекции, включают водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также с настойками, маннитолом, декстрозой или стерильными водными растворами и аналогичными фармацевтическими носителями.

**[0332]** Для инъекций также обычно используют водные растворы в физрастворе. Также может быть использован этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно обеспечить, например, посредством применения веществ для создания оболочки, таких как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также посредством применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть достигнуто различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т. п.

**[0333]** Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения по настоящему изобретению в требуемое количество в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, как указано выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. По существу дисперсии получают посредством введения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенные желаемые способы приготовления представляют собой методики вакуумной сушки и сублимационной сушки, в результате которых из предварительно стерилизованного фильтрацией раствора образуется порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный нужный ингредиент.

### Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки

**[0334]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение по настоящему изобретению, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для трансдермальной доставки.

**[0335]** Композиции настоящего изобретения могут быть составлены в препараты в твердых, полужидких или жидких формах, подходящих для локального или местного введения, такие как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, суспензии, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, распылители, эмульсии, растворы солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (DMSO). Как правило, носители с более высокими плотностями способны обеспечивать область с длительным воздействием активных ингредиентов. Напротив, композиция раствора может обеспечивать более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

**[0336]** Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелеобразные носители либо эксципиенты, которые представляют собой соединения, обеспечивающие повышенное проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Существует множество этих улучшающих проникновение молекул, известных специалистам в области составов для местного применения.

**[0337]** Примеры таких носителей и эксципиентов включают без ограничений увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмирицилат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

**[0338]** С другим взятым в качестве примера составом для применения в способах настоящего изобретения используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединения настоящего изобретения в контролируемых количествах с другим агентом или без него.

**[0339]** Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патенты США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для

непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

#### Фармацевтические композиции для ингаляции

**[0340]** Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях либо их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать приемлемые фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. Композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно небулизировать путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизирующего устройства, или же небулизирующее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

#### Другие фармацевтические композиции

**[0341]** Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, подходящих для сублингвального, трансбуккального, ректального, внутрикостного, интраокулярного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Приготовление таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

**[0342]** Введение соединений или фармацевтической композиции настоящего изобретения можно осуществлять любым способом, который позволяет доставлять соединения к месту

действия. Эти способы включают в себя пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное введение (например, трансдермальное нанесение), ректальное введение, посредством местной доставки с помощью катетера или стента или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозно или интратекально.

**[0343]** Количество вводимого соединения будет зависеть от субъекта, проходящего лечение, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, фармакокинетики соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от около 1 до около 35 мг/кг/сутки, в однократных или разделенных дозах. Для человека массой 70 кг это количество составляет от примерно 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях можно использовать более крупные дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, путем разделения таких больших доз на несколько меньших доз для введения в течение суток.

**[0344]** В некоторых вариантах осуществления композицию изобретения вводят в виде однократной дозы.

**[0345]** Как правило, такое введение будет осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути. Также возможно применение однократной дозы соединения по настоящему изобретению для лечения острого состояния.

**[0346]** В некоторых вариантах осуществления композицию изобретения вводят в виде нескольких доз. Дозирование может выполняться приблизительно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Дозирование может выполняться около одного раза в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению и другой агент вводят вместе от примерно одного раза в сутки до примерно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введение соединения по настоящему изобретению и агента продолжается менее примерно 7 дней. В еще одном варианте осуществления введение продолжается более чем около 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного

года. В некоторых случаях непрерывное дозирование достигается и сохраняется столько, сколько необходимо.

**[0347]** Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят постоянно на постоянной основе, например для лечения хронических эффектов.

**[0348]** Эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно вводить либо в виде одной, либо в виде нескольких доз любым из принятых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный пути, внутриаартериальную инъекцию, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в качестве ингалятора.

**[0349]** Композиции по настоящему изобретению также могут быть доставлены посредством устройства с пропиткой или с покрытием, такого как стент, например, цилиндрического полимера, вводимого в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать предотвращению или уменьшению интенсивности рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь какой-либо теорией, соединения по настоящему изобретению могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию гладких мышечных клеток в артериальной стенке, которые способствуют рестенозу. Соединение по настоящему изобретению можно вводить, например, посредством местной доставки из каркаса стента, из стента-трансплантата, из трансплантатов или из покрытия либо оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению смешивают с матрицей. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, подходящие для такого применения, включают, например, полиэфир на основе лактона или сополиэфир, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфир, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(простой эфир-сложный эфир) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон),

фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения по настоящему изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие погружением/центрифугированием, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие кистью. Эти соединения могут быть нанесены в растворителе, и растворителю может быть обеспечено выпаривание с образованием слоя соединения на стенте. В альтернативном варианте осуществления соединения может быть размещено в корпусе стента или трансплантата, например в микроканалах или микропорах. При имплантации соединения диффундирует за пределы корпуса стента для вступления в контакт со стенкой артерии. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного с возможностью содержания таких микропор или микроканалов, в раствор соединения по настоящему изобретению в подходящем растворителе с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален посредством дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других дополнительных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или трансплантатом. Может быть использован ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения по настоящему изобретению. Для такой цели можно использовать любую биолабильную связь, такую как сложный эфир, амидные или ангидридные связи. Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно вводиться интраваскулярно из баллона, применяемого в ангиопластике. Для уменьшения рестеноза также может проводиться экстрагируемое введение соединений через перикард или посредством адвентивного применения составов изобретения.

**[0350]** Различные устройства для стентирования, которые могут быть использованы в соответствии с описанием, описаны, например, в следующих документах, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331 ; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

**[0351]** Соединения по изобретению могут вводиться в дозировках. В данной области техники известно, что из-за вариабельности фармакокинетики соединения между разными

субъектами необходимо индивидуализировать режим дозирования для оптимальной терапии. Дозирование соединения по настоящему изобретению можно получить посредством обычных экспериментов в свете настоящего описания.

**[0352]** Если соединение по настоящему изобретению вводят в композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение по изобретению, единичные дозы агента и соединения по изобретению можно соответствующим образом регулировать.

**[0353]** Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в единичных дозированных формах, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция будет включать обычный фармацевтический носитель или эксципиент и соединение в соответствии с изобретением в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т. д.

**[0354]** Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие дозированные формы могут быть надлежащим образом забуференными.

### Способы применения

**[0355]** Способ обычно включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одной описанной в настоящем документе фармацевтической композиции. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, например массы тела и возраста субъекта, тяжести патологического состояния, способа введения и т. п., которое может быть легко определено рядовыми специалистами в данной области. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например снижение пролиферации или нисходящей регуляции активности белка-мишени. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений,

требуемого режима дозирования, независимо от того, вводят ли соединение в комбинации с другими соединениями, временем введения, тканью, в которую оно вводится, и физической системой доставки, в которой оно переносится.

**[0356]** Используемый в настоящем документе термин «IC<sub>50</sub>» обозначает полумаксимальную ингибирующую концентрацию ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель указывает на то, сколько конкретного ингибитора необходимо для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т. е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, это полумаксимальная (50%) ингибирующая концентрация (IC) вещества (50% IC или IC<sub>50</sub>). IC<sub>50</sub> относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50% > максимального эффекта *in vivo*.

**[0357]** В некоторых вариантах осуществления в предложенных способах используют ингибитор CDK со значением IC<sub>50</sub>, которое примерно равно или меньше заданного значения, установленного в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK ингибирует CDK со значением IC<sub>50</sub> около 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, или 500 мкМ, или менее (или со значением в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их).

**[0358]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK селективно ингибирует CDK со значением IC<sub>50</sub>, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35,

40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или в количество раз в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их), чем его значение IC50 в отношении одной, двух или трех других CDK.

**[0359]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK селективно ингибирует CDK со значением IC50, которое менее чем около 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или значения в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их); и указанное значение IC50 по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или в количество раз в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями, и включающем их), чем его значение IC50 в отношении одной, двух или трех других CDK.

**[0360]** Рассматриваемые способы подходят для лечения болезненного состояния, ассоциированного с CDK. Любое болезненное состояние, которое прямо или косвенно вызвано патологической активностью или уровнем экспрессии CDK, может представлять собой имеющееся в виду болезненное состояние.

**[0361]** Сообщалось о различных болезненных состояниях, ассоциированных с CDK. CDK вовлечены, например, в аутоиммунные заболевания, нейродегенерацию (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемию), воспалительные заболевания, вирусные инфекции и рак, такие как, например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, хронический лимфоидный лейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

**[0362]** Не имеющие ограничительного характера примеры таких состояний включают, без ограничений, акантому, ациноклеточную карциному, невриному слухового нерва, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый

миелоидный дендритноклеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адвантиному, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренкортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, СПИД-ассоциированные онкологические заболевания, СПИД-ассоциированную лимфому, альвеолярную мягкотканную саркому, амелобластическую фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карциному протока Беллини, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластоме, злокачественные новообразования костной ткани, опухоль кости, глиому ствола головного мозга, злокачественное новообразование головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, злокачественное новообразование бронхов, бронхиолоальвеолярную карциному, бурую опухоль, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, злокачественное новообразование полового члена, карциному без выявленного первичного очага, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, астроцитому головного мозга, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папилломе сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, взрывающую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, злокачественную опухоль эндометрия, рак эндометрия матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, эпендимобластоме, эпендимоме, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстезионеробластоме, семейство опухолей Юинга, семейство саркомы Юинга, саркому Юинга, внечерепную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков,

экстрамаммарную болезнь Педжета, рак маточной трубы, эмбрион в эмбрионе, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного пузыря, ганглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную стромальную опухоль, гастроинтестинальную стромальную опухоль, опухоль зародышевых клеток, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, гломусную опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, злокачественное новообразование головы и шеи, рак головы и шеи, злокачественное новообразование сердца, гемоглобинопатии, такие как бета-талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологическое злокачественное новообразование, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, лимфому Ходжкина, злокачественное новообразование: нижней части глотки, глиому гипоталамуса, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, опухоль из островковых клеток, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, меланому типа злокачественного лентиго, лейкоз, рак губы и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидная опухоль, злокачественную тритон-опухоль, MALT-лимфома, лимфому из клеток мантийной зоны, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, герминогенную опухоль средостения, опухоль средостения, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью, метастатический уротелиальный рак, смешанную муллеровскую опухоль, моноцитарный лейкоз, рак ротовой полости, муцинозную опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, множественную миелому, грибовидный микоз, грибовидный микоз, миелодисплазию, синдромы

миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, злокачественную опухоль носовой полости, рак носоглотки, рак носоглотки, новообразование, невриному, нейробластому, нейробластому, нейрофибром, невриному, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, онкологическое заболевание глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, остеосаркому, рак яичника, рак яичника, эпителиальный рак яичника, герминогенную опухоль яичника, опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, параназальный рак придаточных пазух, рак парашитовидной железы, злокачественную опухоль полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, рак глотки, феохромоцитому, опухоль паренхимы эпифиза промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитому, плевропальмональную бластому, полиэмбриому, лимфому из предшественников Т-клеток, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичную гепатоцеллюлярную карциному, первичный рак печени, первичную злокачественную опухоль брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак дыхательных путей с участием гена NUT на 15-й хромосоме, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, шванноматоз, карциному слюнной железы, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли — Лейдига, опухоль полового канатика и стромы, синдром Сезари, перстневидноклеточную карциному, рак кожи, мелкокруглоклеточную опухоль с окрашиванием в синий цвет, мелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль спинного мозга, опухоль спинного мозга, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточный рак, рак желудка, поверхностно-распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностная эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный

лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текому, рак горла, карциному тимуса, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера — Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вартина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

**[0363]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероза, воспалительного заболевания кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, сахарного диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной макулодистрофии, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши, рака яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

**[0364]** В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичника, рака матки или рака шейки матки.

**[0365]** В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкозов, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ) хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МДС) или эпидермоидный рак.

**[0366]** Соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с медицинской терапией. Виды медицинской терапии включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (например, гамма-излучение, лучевую терапию нейтронными пучками, лучевую терапию пучками электронов, протонную терапию, брахитерапию, системные радиоактивные изотопы).

**[0367]** В других аспектах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами.

**[0368]** В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

**[0369]** В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

**[0370]** В других способах соединения по настоящему изобретению, а также содержащие их фармацевтические композиции можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

**[0371]** В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к способам лечения опосредованного CDK4 и опосредованного CDK6 заболевания у нуждающегося в этом пациента, включая введение указанному пациенту соединения формулы I, включая все подвиды, описанные в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, включая все подвиды, описанные в настоящем документе.

**[0372]** В некоторых вариантах осуществления опосредованное CDK4 и опосредованное CDK6 заболевание представляет собой онкологическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак молочной железы, злокачественные опухоли головного мозга, рак толстой кишки, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз, вторичный рак поджелудочной железы или вторичные метастазы в головной мозг.

**[0373]** В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой злокачественные опухоли головного мозга. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах

осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак яичника.

**[0374]** В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой вторичный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой вторичные метастазы в головной мозг.

**[0375]** В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный или метастатический HR+/HER2- или HR+/HER2+ рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный HR+/HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический HR+/HER2- рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой распространенный HR+/HER2+ рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический HR+/HER2+ рак молочной железы.

**[0376]** В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиобластому, астроцитому или глиому варолиевого моста. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой астроцитому. В некоторых вариантах осуществления злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиому варолиевого моста.

**[0377]** В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, включая все подроды, описанные в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой пероральное введение.

### Комбинированные виды терапии

**[0378]** Для лечения онкологических заболеваний и других пролиферативных заболеваний соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, например гамма-излучение, лучевая терапия нейтронными пучками, лучевая терапия пучками электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любые из следующих агентов: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин-дифтитокс, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритутомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумомаб, пегаспаргаза, пегфилграстим, динатрия пеметрексед, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тестол, темомазифен талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

**[0379]** В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромдомена, ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз, ингибиторы гистондеметиلاзы, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы гистонацетилазы и ингибиторы метилтрансферазы ДНК. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, например, вориностат. Ингибиторы гистоновых аргинин-метилтрансфераз включают ингибиторы протеинаргининметилтрансфераз (PRMT), такие как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы метилтрансферазы ДНК включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

**[0380]** Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с таргетными терапиями, включая ингибиторы янус-киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы PI3-киназы, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы широкого спектра PI3K, ингибиторы MEK, ингибиторы циклинзависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеосом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромдомена и экстратерминального домена (BET), ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), двойные ингибиторы семейства BCL2 (например, BCL2 /BCLxL), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

**[0381]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475) или PDR001. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной

контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

**[0382]** В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеосом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеосом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой линалидомид (LEN) или помалидомид (POM).

**[0383]** Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение по настоящему изобретению может вводиться в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

**[0384]** Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединение по настоящему изобретению может вводиться в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

**[0385]** В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам, описанным в настоящем документе, дополнительно включающим введение пациенту дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PRMT5, ингибитор киназы HER2, ингибитор ароматазы, антагонист рецепторов эстрогена или алкилирующий агент.

**[0386]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PRMT5. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор киназы HER2. В других вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор ароматазы. В других вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист рецепторов эстрогена. В других дополнительных вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой алкилирующий агент.

**[0387]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы представляет собой летрозол. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецепторов эстрогена

представляет собой фулвестрант. В других вариантах осуществления алкилирующий агент представляет собой темозоломид.

**[0388]** В других дополнительных вариантах осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой соединение, раскрытое в опубликованной заявке на патент США № 2020/0148692 (поданной 16 января 2020 г.); заявке на патент США № 2019/0284193 (поданной 5 апреля 2019 г.); и заявке на патент США № 2019/0048014 (поданной 9 августа 2018 г.); каждая из которых полностью включена в настоящий документ.

**[0389]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-7-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-5,6-дифторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлор-5-фторизохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-5-фтор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2R,3R,4S,5S)-2-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-5-((R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-5,6-дифторизохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват; (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(5-фтор-4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически

приемлемую соль либо сольват; или (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6,7-дихлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват.

**[0390]** В некоторых вариантах осуществления ингибитор PRMT5 представляет собой (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-6-хлоризохроман-1-ил)-5-(4-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его фармацевтически приемлемую соль либо сольват.

### Синтез

**[0391]** Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, можно получить с использованием известных методов органического синтеза и можно синтезировать в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

**[0392]** Реакции для получения соединений настоящего изобретения можно осуществлять в приемлемых растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут по существу не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых протекают реакции, например температурах в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Конкретная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или смеси более чем одного растворителей. Приемлемые растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области в зависимости от конкретного этапа реакции.

**[0393]** Получение соединений настоящего изобретения может включать внесение и удаление различных защитных химических групп. Специалист в данной области может легко определить, нужно ли вносить или удалять защитные группы, а также выбрать подходящие защитные группы. Химическая структура защитных групп описана, например, в публикации T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

**[0394]** Реакции можно отслеживать с использованием любого приемлемого способа, известного в данной области. Например, образование продукта можно отслеживать с помощью спектроскопических методов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-диапазоне) или масс-спектропия, или с помощью хроматографических

методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

**[0395]** Выражения «температура окружающей среды», «комнатная температура» и «к. т.» в настоящем документе соответствует принятому в данной области пониманию и по существу обозначает температуру, например температуру реакции, которая приблизительно равна температуре помещения, в котором протекает реакция, например температуре от около 20 °С до около 30 °С.

**[0396]** Соединения по изобретению могут быть получены с использованием многочисленных приготовительных реакций, описанных в литературе. На схемах ниже представлены общие рекомендации по получению соединений по настоящему изобретению. Специалисту в данной области будет понятно, что приготовления, показанные в схемах, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний органической химии для получения различных соединений по настоящему изобретению. Примеры способов синтеза, используемых для получения соединений по настоящему изобретению, приведены в схемах ниже.

**[0397]** Нижеследующие примеры приведены для иллюстрации некоторых концепций, описанных в настоящем описании. Несмотря на то что примеры считаются обеспечивающими вариант осуществления, их не следует считать ограничивающими более общие варианты осуществления, описанные в настоящем документе.

## ПРИМЕРЫ

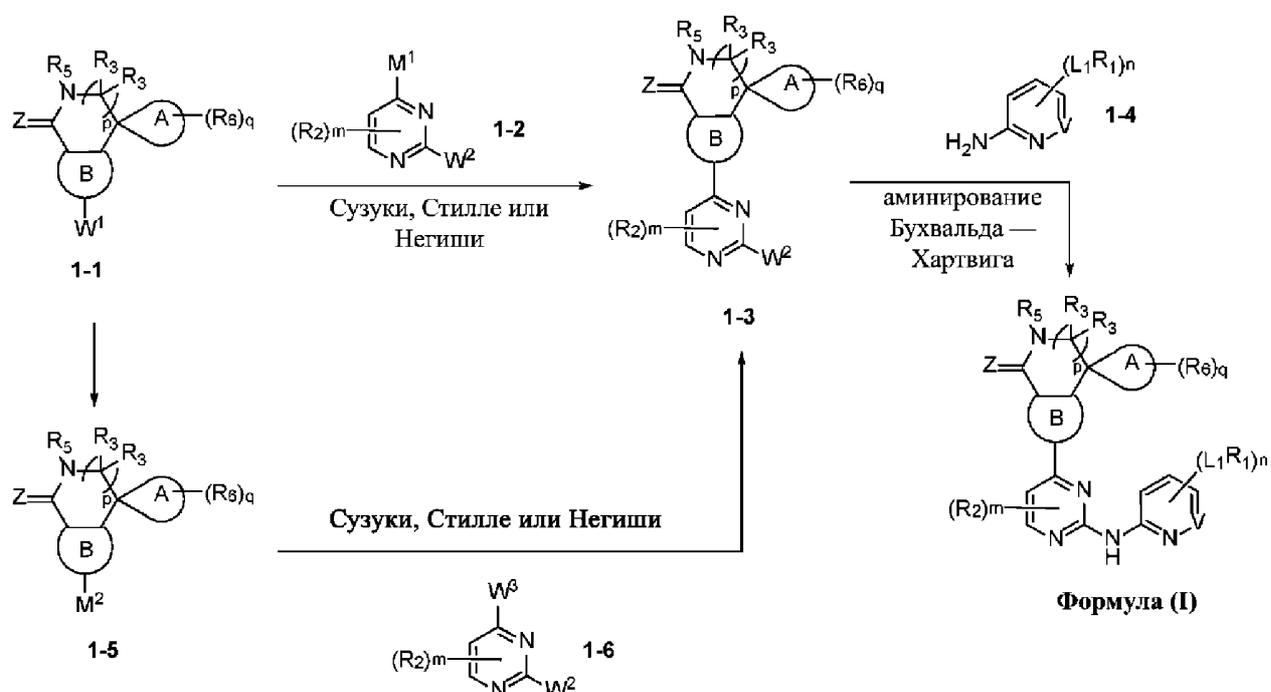
### Общие процедуры синтеза

**[0398]** Соединения формулы (I) могут быть получены из необязательно защищенных соединений **1-1**, где  $W^1$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), как показано в схеме I. Соединения **1-1** могут быть связаны с соединениями **1-2**, где  $M^1$  представляет собой бороновую кислоту, боронатный сложный эфир, трифторборат калия или надлежащим образом замещенный металл, такой как  $Sn(Bu)_3$ ,  $Sn(Me)_3$  или  $ZnCl$ , при стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как  $K_3PO_4$ ), или при стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетракис(трифенилфосфин) палладий (0)), или при

стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)), с получением соединений **1-3**, где  $W^2$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM). Связывание соединений **1-3** с аминами **1-4** при стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G3, и основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) может обеспечить получение соединений формулы (I).

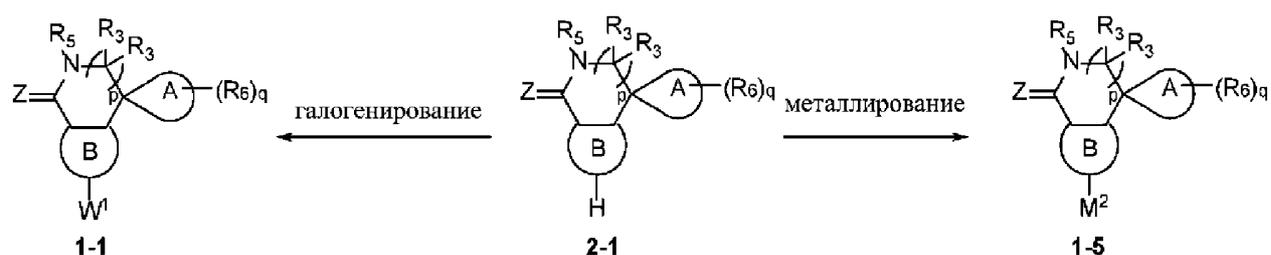
**[0399]** Альтернативно, соединения **1-1** могут быть преобразованы в надлежащие соединения **1-5** (например,  $M^2$  представляет собой B(OH)<sub>2</sub>, Brin, BF<sub>3</sub>K, Sn(Me)<sub>3</sub>, Sn(Bu)<sub>3</sub> или ZnCl), а затем связаны с соединениями **1-6**, где  $W^3$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM) при стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий (II), и основания, такого как K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) или при стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), для получения соединений **1-3**, которые могут быть использованы для синтеза соединения формулы (I).

## Схема I



**[0400]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме II. Соединения **2-1** могут быть галогенированы с помощью подходящих реагентов, таких как N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, для получения соединений **1-1**. Альтернативно, соединения **2-1** могут быть металлизированы в присутствии сильного основания, такого как диизопропиламид лития или бутиллитий, и соответствующего реагента (например, 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, гексаметилдиолово, хлорид триметилолова или хлорид цинка) для получения соединений **1-5**.

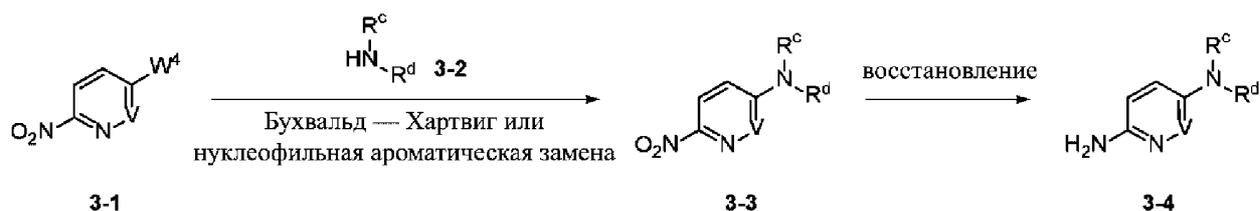
### Схема II



**[0401]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме III. Связывание соединений **3-1**, где W<sup>4</sup> представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), с аминами **3-2** либо при стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G2, и основания, такого

как  $K_3PO_4$ ), либо при стандартных условиях для нуклеофильного ароматического замещения, необязательно в присутствии основания (например, диизопропилэтиламина), может обеспечить получение соединений **3-3**. Нитросоединения **3-3** могут быть восстановлены до аминосоединений **3-4** при стандартных восстановительных условиях, таких как, без ограничений,  $H_2$  в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле) в MeOH, Fe/NH<sub>4</sub>Cl в MeOH/H<sub>2</sub>O или дитионит натрия в EtOH/H<sub>2</sub>O.

### Схема III



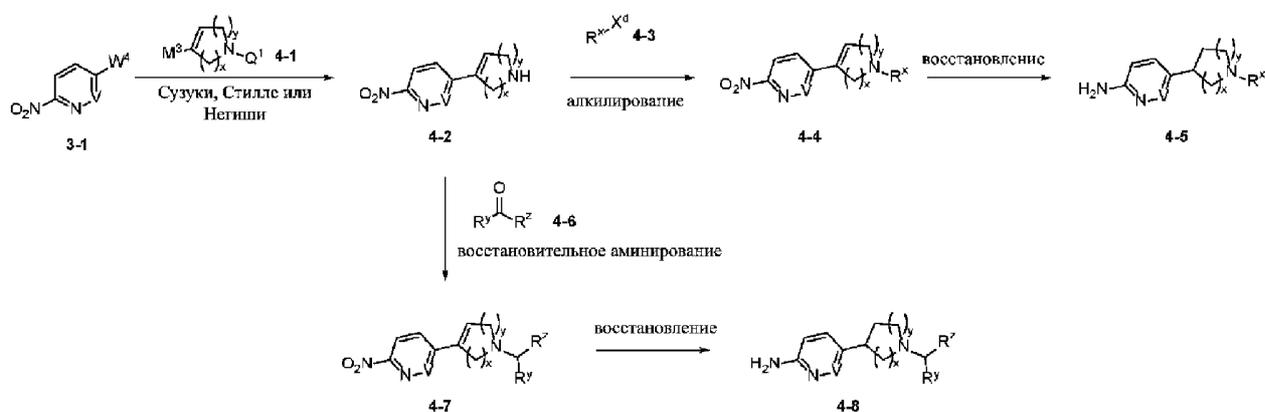
[0402] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме IV. Связывание соединений **3-1** с соединениями **4-1**, где  $x$  и  $y$  независимо равны 0, 1, 2 или 3; где  $Q^1$  представляет собой H или защитную группу, такую как Boc, Cbz, Bn, PMB, Trt, ацетамидо или трифторацетамидо; и где  $M^3$  представляет собой бороновую кислоту, бороновый сложный эфир, трифторборат калия или соответствующим образом замещенный металл, такой как  $Sn(Bu)_3$  или  $ZnCl_2$ , при стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и основания, такого как  $K_3PO_4$  или  $K_2CO_3$ ), или при стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с последующим необязательным удалением защитных групп, может обеспечить получение соединений **4-2**. Алкилирование аминов **4-2** галогенидами **4-3**, где  $X^d$  представляет собой галогенид (например, Cl, Br и I) или псевдогалогенид (например, OTf, OT или OM), и  $R^x$  представляет собой  $-C_1-$   $-C_6$  алкильную,  $-C_2-$   $-C_6$  алкенильную,  $-C_2-$   $-C_6$  алкинильную,  $C_1$  алк-арильную,  $C_1$  алк-гетероарильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, при стандартных условиях (например, в присутствии основания, такого как

карбонат калия) может привести к получению соединений **4-4**. Соединения **4-4** могут быть восстановлены до аминов **4-5** в стандартных восстановительных условиях, таких как, без ограничений,  $H_2$  в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле или оксида платины (IV)).

**[0403]** Альтернативно, реакция аминов **4-2** при стандартных условиях для восстановительного аминирования (например, в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид или цианоборгидрид натрия и необязательно кислоты, такой как уксусная кислота), с соединениями **4-6**, где каждый из  $R^Y$  и  $R^Z$  независимо представляет собой H, D,  $C_1-C_6$  алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или

4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем указанный  $C_1-C_5$  алкил, 5–7-членный арил, 5–7-членный гетероарил, циклоалкил или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, могут быть необязательно замещенными, и необязательно  $R^Y$  и  $R^Z$  вместе с углеродом, к которому они оба присоединены, которые могут образовывать циклический кетон, который может обеспечить получение соединений **4-7**. Соединения **4-7** могут быть восстановлены до аминов **4-8** в стандартных восстановительных условиях, таких как, без ограничений,  $H_2$  в присутствии катализатора на основе переходного металла (например, палладия на угле или оксида платины (IV)).

#### Схема IV

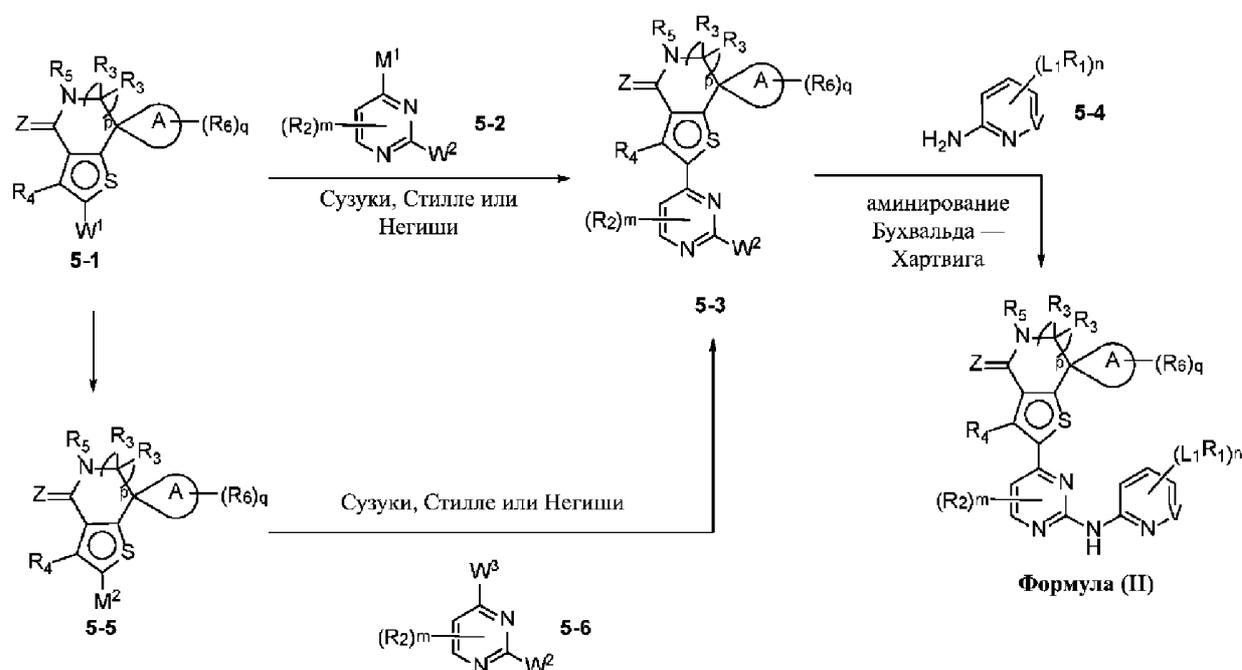


**[0404]** Соединения формулы (II) могут быть получены из необязательно защищенных соединений **5-1**, где  $W^1$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), как показано в схеме V. Соединения **5-1** могут быть связаны с соединениями **5-2**, где  $M^1$  представляет собой бороную кислоту, боронатный сложный эфир, трифторборат калия или надлежащим образом замещенный металл, такой

как  $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ ,  $\text{Sn}(\text{Me})_3$ , или  $\text{ZnCl}_2$ , при стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) или при стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или при стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений **5-3**, где  $\text{W}^2$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM). Связывание соединений **5-3** с аминами **5-4** при стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G3, и основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) может обеспечить получение соединений формулы (II).

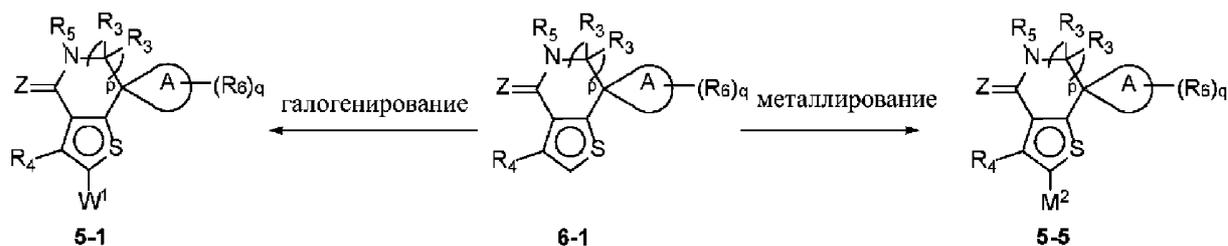
**[0405]** Альтернативно, соединения **5-1** могут быть преобразованы в надлежащие соединения **5-5** (например,  $\text{M}^2$  представляет собой  $\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Bpin}$ ,  $\text{BF}_3\text{K}$ ,  $\text{Sn}(\text{Me})_3$ ,  $\text{Sn}(\text{Bu})_3$  или  $\text{ZnCl}_2$ ), а затем связаны с соединениями **5-6**, где  $\text{W}^3$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM) при стандартных условиях реакции Сузуки (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и основания, такого как  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) или при стандартных условиях реакции Стилле (например, в присутствии катализатора на основе палладия (0), такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)), или стандартных условиях реакции Негиши (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)) для получения соединений **5-3**, которые могут быть использованы для синтеза соединения формулы (II).

## Схема V



**[0406]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме VI. Соединения **6-1** могут быть галогенированы с помощью подходящих реагентов, таких как N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, для получения соединений **5-1**. Альтернативно, соединения **6-1** могут быть металлированы в присутствии сильного основания, такого как диизопропиламид лития или бутиллитий, и соответствующего реагента (например, 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, гексаметилдиолово, хлорид триметилолова или хлорид цинка) для получения соединений **5-5**.

### Схема VI

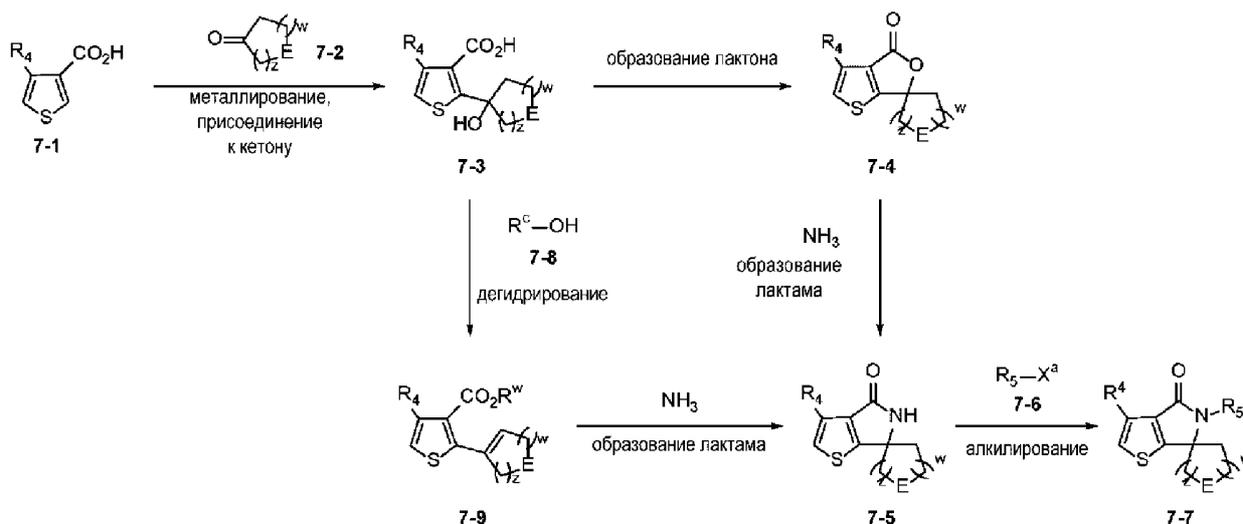


**[0407]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме VII. Литирование тиофенов **7-1** сильным основанием, таким как бутиллитий, и последующее добавление в кетоны **7-2**, где  $w$  равно 0, 1, 2 или 3; и где  $z$  равно 1, 2 или 3, может приводить к получению спиртов **7-3**. Образование лактона при стандартных условиях, например в присутствии бензолсульфонилхлорида и пиридина или в присутствии кислоты (например, тозиновой кислоты) или в присутствии связывающего

реагента (например, N,N'-дициклогексилметандиимина или HATU) и необязательно добавки (например, 1-гидроксibenзотриазола), и необязательно основания (например, пиридина или N,N-диизопропилэтиламина), может приводить к получению лактонов **7-4**. Воздействие аммиака на соединения **7-4** при стандартных условиях, например при повышенных температуре и давлении, может обеспечить получение лактамов **7-5**. Алкилирование лактамов **7-5** подходящими соединениями **7-6**, где X<sup>a</sup> представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OM, OT или OTf), в присутствии основания, такого как NaN, может обеспечить получение соединений **7-7**.

**[0408]** Альтернативно, соединения **7-3** могут быть дегидратированы в присутствии спиртов **7-8**, где R<sup>w</sup> представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub> алкильную группу, при стандартных условиях, например в присутствии кислоты (например, HCl или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) с получением соединений **7-9**. Воздействие аммиака на соединения **7-9** при стандартных условиях при повышенных температуре и давлении может обеспечить получение лактамов **7-5**.

### Схема VII

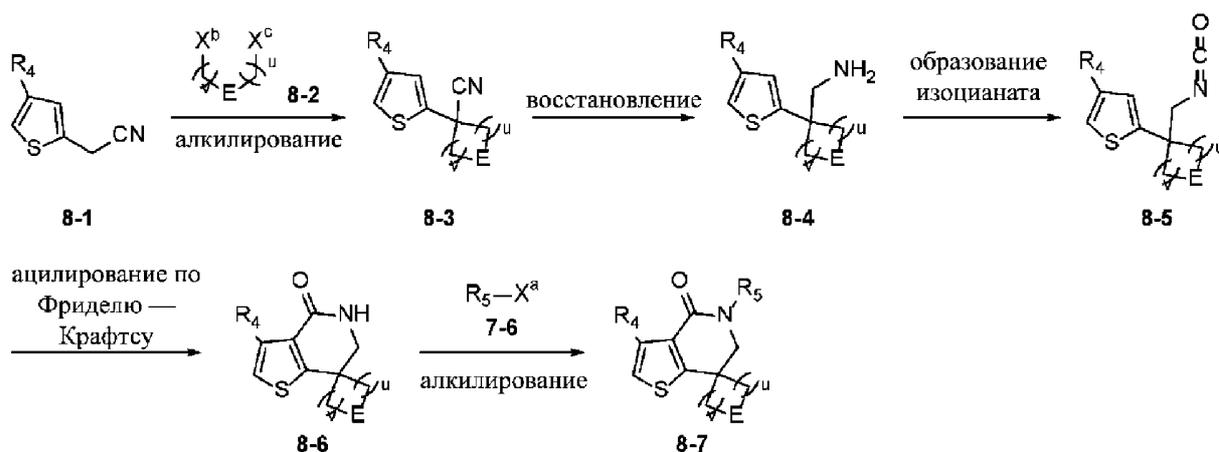


**[0409]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме VIII. Алкилирование нитрилов **8-1** подходящими соединениями **8-2**, где X<sup>b</sup> и X<sup>c</sup> независимо представляют собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OM, OT или OTf), где u и v независимо представляют собой 1, 2 или 3, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, может обеспечить получение соединений **8-3**. Восстановление нитрилов **8-3** при стандартных условиях, например в присутствии восстанавливающего агента (например, алюмогидрида лития или комплекса боран-тетрагидрофуран), может обеспечить получение аминов **8-4**. Реакция

соединений **8-4** при стандартных условиях, например в присутствии источника фосгена (например, трифосгена) и основания (например,  $\text{NaHCO}_3$ ) может приводить к получению изоцианатов **8-5**.

У соединений **8-5** может происходить внутримолекулярное ацилирование по Фриделю — Крафтсу в присутствии кислоты Льюиса (например, трихлорида алюминия) с получением лактамов **8-6**. Алкилирование лактамов **8-6** подходящими соединениями **7-6** в присутствии основания, такого как  $\text{NaNH}$ , может обеспечить получение соединений **8-7**.

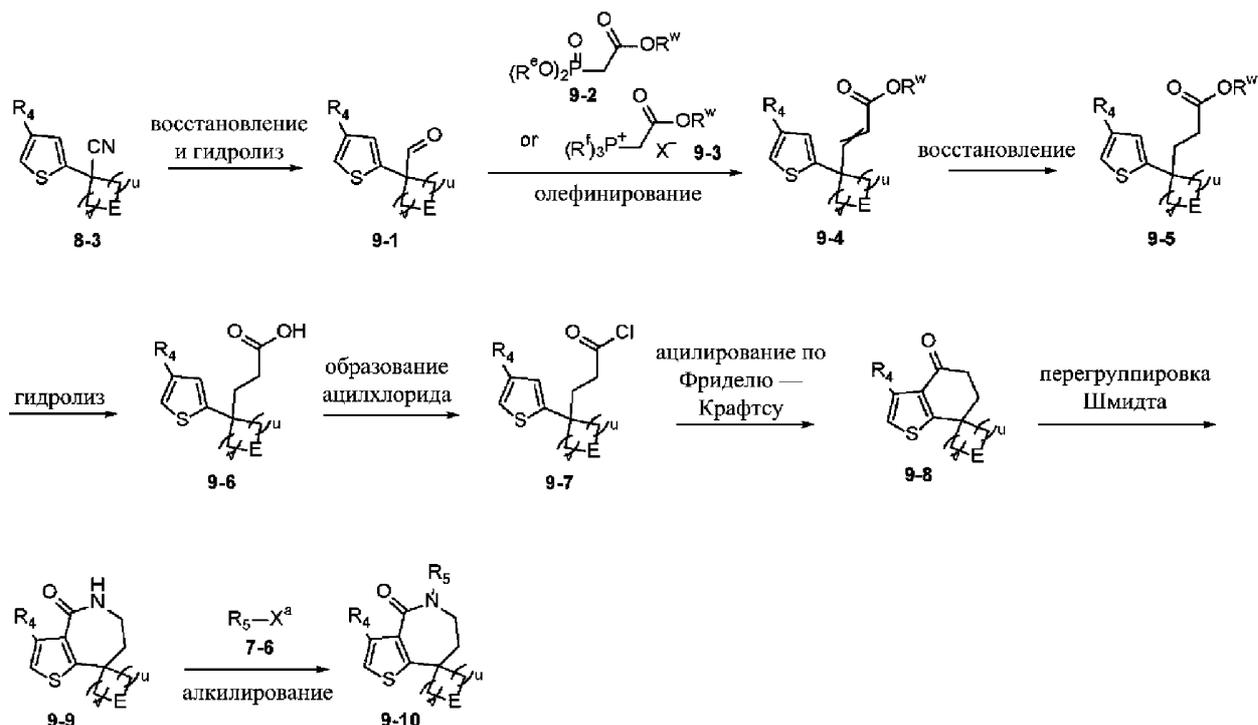
### Схема VIII



[0410] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме IX. Восстановление нитрилов **8-3** при стандартных условиях, например в присутствии восстанавливающего агента (такого как диизобутилалюминий гидрид или литий триэтоксидалюминий гидрид), и последующий гидролиз в стандартной водной обработке, например в кислотных условиях (обеспеченных, например, водным раствором  $\text{HCl}$ ), может обеспечить получение альдегида **9-1**. Олефинирование альдегидов **9-1** подходящими реагентами Хорнера-Вадсворта-Эммонса **9-2**, где  $\text{R}^e$  представляет собой  $\text{C}_1$ – $\text{C}_4$  алкильную группу, или реагентами Виттига **9-3**, где  $\text{R}^f$  представляет собой арильную группу, а  $\text{X}^-$  представляет собой противоион, такой как анион галогена (например,  $\text{Cl}^-$  или  $\text{Br}^-$ ), в присутствии основания (например, бутиллития, диизопропиламида лития, бис(триметилсилил)амида лития,  $\text{KN}$ , метилмагния бромида, трет-бутоксид калия, триэтиламина или  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) может приводить к получению акрилатов **9-4**. Сопряженное восстановление акрилатов **9-4** при стандартных условиях, например в присутствии источника гидрида (например, полиметилгидросилоксана) и катализатора (например,  $\text{CuCl}$ ), может обеспечить получение сложных эфиров **9-5**. Соединения **9-5** можно подвергать

гидролизу в водной среде в щелочных условиях (например, LiOH, NaOH или KOH) или кислых условиях (например, HCl или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) с образованием кислоты **9-6**. Кислоты **9-6** можно преобразовать в ацилхлориды **9-7** при стандартных условиях, например в присутствии соответствующего реагента (например, тионилхлорида или оксалилхлорида) и необязательно в присутствии катализатора, такого как DMF. У соединений **9-7** может происходить внутримолекулярное ацилирование по Фриделю — Крафтсу в присутствии кислоты Льюиса (например, трихлорида алюминия) с получением циклических кетонов **9-8**. Перегруппировка Шмидта у кетонов **9-8** при стандартных условиях, например в присутствии источника азидов (например, азидов натрия) и кислоты (например, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), может приводить к получению лактамов **9-9**. Алкилирование лактамов **9-9** подходящими соединениями **7-6** в присутствии основания, такого как NaNH, может обеспечить получение соединений **9-10**.

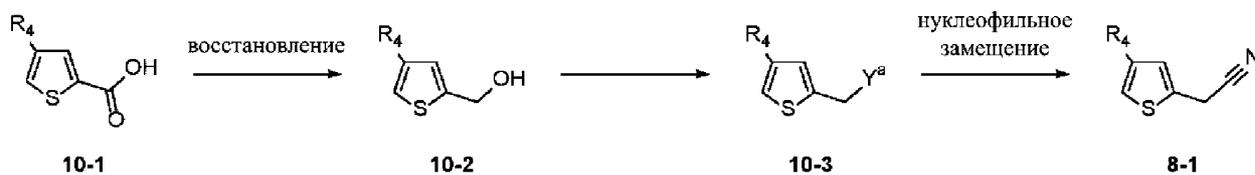
### Схема IX



[0411] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме X. Карбоновые кислоты **10-1** можно восстанавливать в присутствии восстанавливающего агента, такого как алюмогидрид лития, до первичных спиртов **10-2**. Спирты **10-2** можно преобразовать в соединения **10-3**, где Y<sup>a</sup> представляет

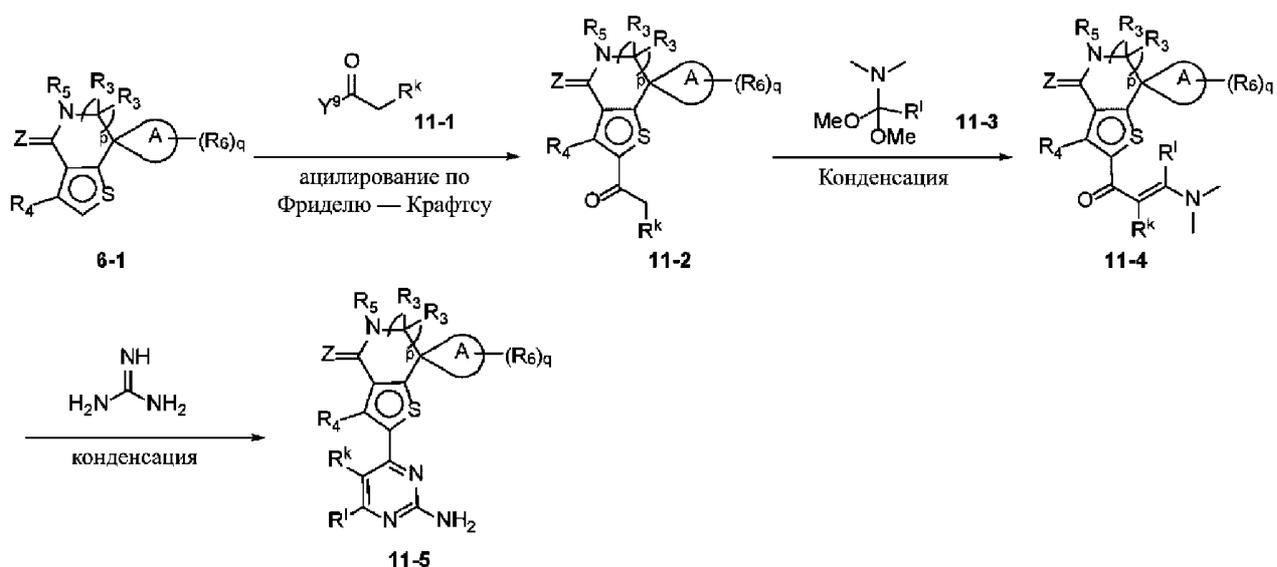
собой галоген (например, Cl, Br или I) при стандартных условиях деоксигенации — галогенирования (например, в присутствии подходящих реагентов, таких как тионилхлорид, трибромид фосфора или трифенилфосфин и йод) или псевдогалоген (например, OTf, OT или OM) при стандартных условиях сульфонилирования (например, в присутствии электрофила, такого как метансульфонилхлорид, *p*-толуолсульфонилхлорид или трифторметансульфоновый ангидрид и основание, такое как триэтиламин). Нуклеофильное замещение соединений **10-3** цианистыми солями (например, NaCN или KCN) может приводить к получению нитрилов **8-1**.

### Схема X



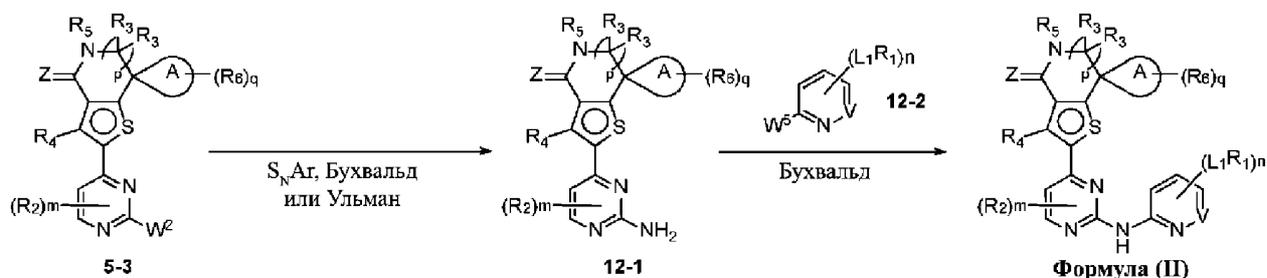
[0412] Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (II) могут быть получены, как описано в схеме XI. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу соединений **6-1** галоидангидридами **11-1**, где R<sup>k</sup> представляет собой H, D, F, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, фторалкил или CN, а Y<sup>9</sup> представляет собой галоген (например, Cl или Br), при стандартных условиях, например в присутствии кислоты Льюиса (например, AlCl<sub>3</sub>), может приводить к получению кетонов **11-2**. Конденсация соединений **11-2** ацеталем **11-3**, где R<sup>l</sup> представляет собой H, D, –C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, –C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, фторалкил или CN, может приводить к получению соединений **11-4**. Последующая конденсация соединений **11-4** гуанидином или одной из его солей (например, гуанидина гидрохлоридом), необязательно в присутствии основания (например, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), может приводить к получению аминопиримидинов **11-5**.

### Схема XI



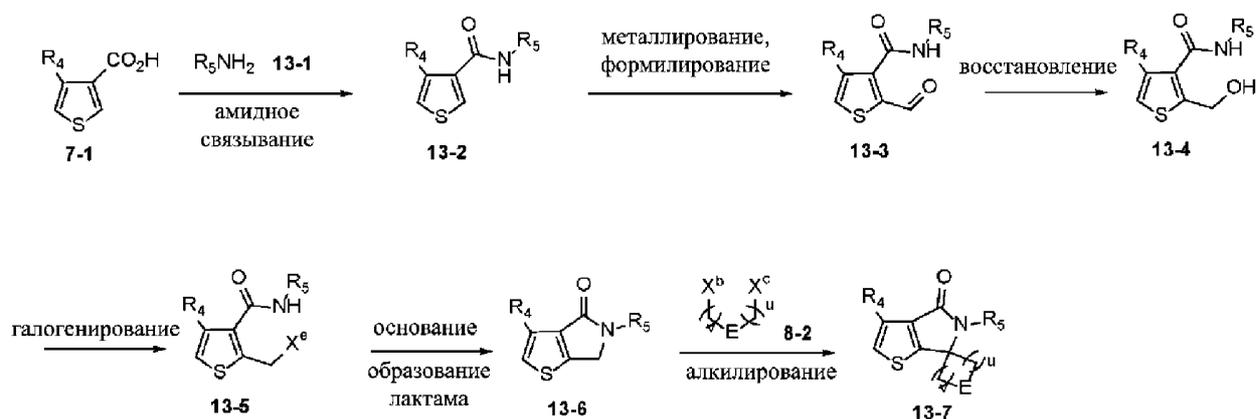
[0413] Соединения формулы (II) могут быть получены из соединений **5-3**, как показано в схеме XII. Можно провести реакцию соединений **5-3** при стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения (например, в присутствии безводного  $\text{NH}_3$  или  $\text{NH}_4\text{OH}$  (водн.)) или при стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии суррогата аммиака, такого как бензофенонимин, литий-бис(триметилсилил)амид или *трет*-бутилкарбамат, катализатора на основе палладия, такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ; лиганда, такого как XPhos или XantPhos; и необязательно основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) или при стандартных условиях реакции сочетания Ульмана (например, в присутствии источника аммиака, такого как  $\text{NH}_3$  или бикарбонат аммония, и медного катализатора, такого как  $\text{CuO}$ ,  $\text{CuSO}_4$  или  $\text{CuI}$ ) для получения аминопиримидинов **12-1**. Сочетание соединений **12-1** с галогенидами **12-2**, где  $\text{W}^5$  представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), при стандартных условиях аминирования Бухвальда — Хартвига (например, в присутствии катализатора на основе палладия, такого как XPhos Pd G2 или BrettPhos Pd G3, и основания, такого как *трет*-бутоксид натрия или  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ), может привести к получению соединений формулы (II).

### Схема XII



**[0414]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (II) могут быть получены, как описано в схеме XIII. Амидное связывание тиофенов **7-1** с подходящими аминами **13-1** в присутствии связующего агента (например, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид или HATU) и необязательно добавки (например, 1-гидроксибензотриазол или 4-диметиламинопиридин), и необязательно основания (например, пиридин или *N,N*-диизопропилэтиламин) может обеспечить получение амидов **13-2**. Литирование тиофенов **13-2** сильным основанием, таким как бутиллитий, и последующее добавление в реагент для переноса формила, такой как *N,N*-диметилформамид, *N*-метокси-*N*-метилформамид или *N*-формилморфолин может приводить к получению альдегидов **13-3**. Восстановление альдегидов **13-3** при стандартных условиях, например в присутствии восстанавливающего агента (например, боргидрида натрия, алюмогидрида лития или комплекса боран-тетрагидрофуран), может обеспечить получение спиртов **13-4**. Спирты **13-4** можно галогенировать подходящими реагентами, такими как тионилхлорид или трибромид фосфора, или трифенилфосфин и йод, для получения соединений **13-5**, где X<sup>e</sup> представляет собой галоген (например, Cl, Br или I). Реакция замыкания цикла соединения **13-5** в щелочных условиях (например, в присутствии гидрида натрия или бис(триметилсилил)амида лития) может приводить к получению лактамов **13-6**. Алкилирование лактамов **13-6** соединениями **8-2** в присутствии основания, такого как гидрид натрия или диизопропиламид лития, может обеспечить получение соединений **13-7**.

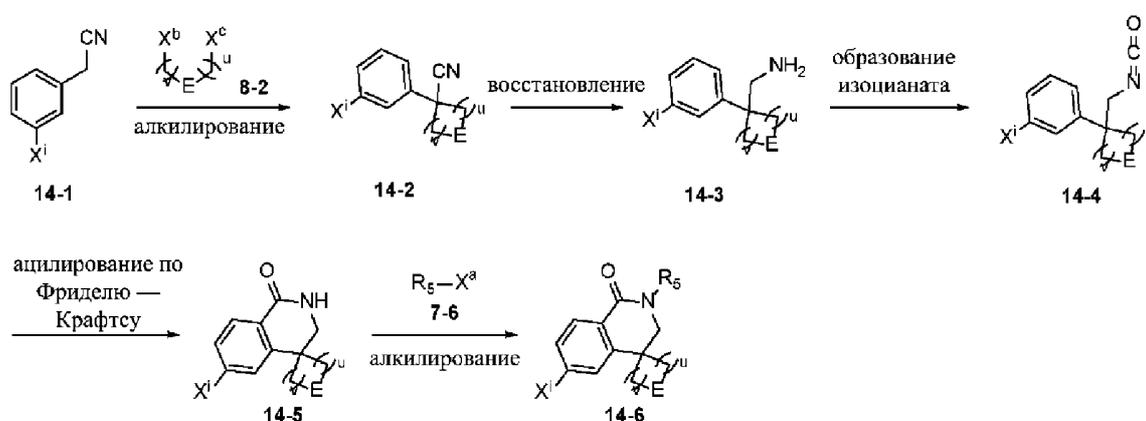
### Схема XIII



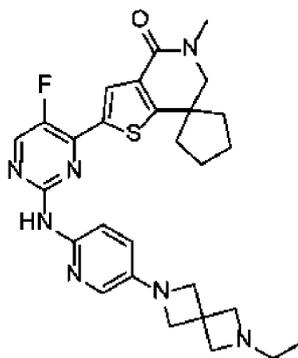
**[0415]** Промежуточные соединения для синтеза соединений формулы (I) могут быть получены, как описано в схеме XIV. Алкилирование нитрилов **14-1**, где X<sup>i</sup> представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OM), подходящими соединениями **8-2** в присутствии основания, такого как гидрид натрия, может

обеспечить получение соединений **14-2**. Восстановление нитрилов **14-2** при стандартных условиях, например в присутствии восстанавливающего агента (например, алюмогидрида лития или комплекса боран-тетрагидрофуран), может обеспечить получение аминов **14-3**. Реакция соединений **14-3** с источником фосгена (например, трифосгена) в присутствии основания (например,  $\text{NaHCO}_3$ ) может приводить к получению изоцианатов **14-4**. У соединений **14-4** может происходить внутримолекулярное ацилирование по Фриделю — Крафтсу в присутствии кислоты Льюиса (например,  $\text{FeCl}_3$  или  $\text{AlCl}_3$ ) с получением лактамов **14-5**. Алкилирование лактамов **14-5** подходящими соединениями **7-6** в присутствии основания, такого как  $\text{NaNH}$ , может обеспечить получение соединений **14-6**.

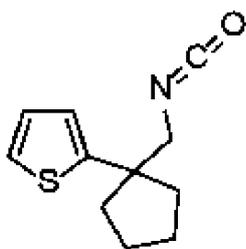
#### Схема XIV



**Пример 1.** 2'-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

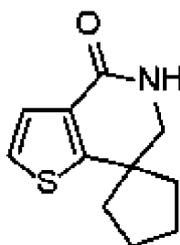


[0416] Стадия 1. 2-(1-(Изоцианатометил)циклопентил)тиофен



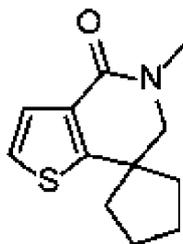
**[0417]** В колбу, содержащую трифосген (0,15 г, 0,50 ммоль), добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  перед последовательным добавлением 1-(2-тиенил)циклопентанметанамина (0,16 мл, 1,0 ммоль) и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и использовали непосредственно на следующей стадии. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 208,1$ ; полученное значение: 208,0.

**[0418]** Стадия 2. 5',6'-Дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



**[0419]** Раствор 2-(1-(изоцианатометил)циклопентил)тиофена в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  из стадии 1 добавляли в колбу, содержащую  $\text{AlCl}_3$  (0,13 г, 1,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 0,50 ммоль, выход 50% из двух стадий) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,11 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,43 (д,  $J = 2,7$  Гц, 2H), 2,05–1,68 (м, 8H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 208,1$ ; полученное значение: 208,0.

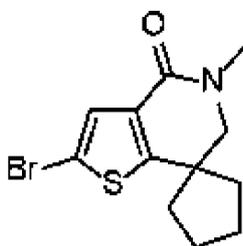
**[0420]** Стадия 3. 5'-Метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



**[0421]** В колбу загружали 5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он (80 мг, 0,39 ммоль) и NaH (31 мг, 60% в минеральном масле). Колбу вакуумировали и снова заполняли N<sub>2</sub>. Затем в колбу добавляли тетрагидрофуран (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин перед добавлением йодметана (48 мкл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (35% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 0,30 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества.

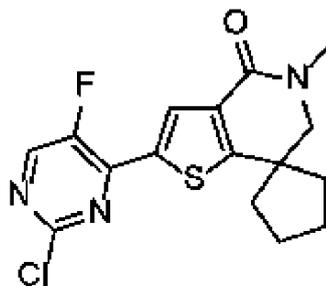
Расчетное значение ЖХМС для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 222,1; полученное значение: 222,0.

**[0422]** Стадия 4. 2'-Бром-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



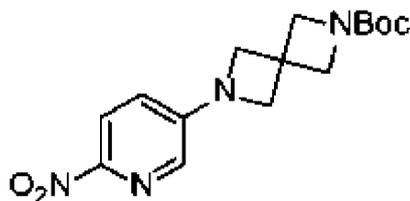
**[0423]** 5'-Метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он (66 мг, 0,30 ммоль) и N-бромсукцинимид (53 мг, 0,30 ммоль) растворяли в MeCN (3 мл) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 0,24 ммоль, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrNOS [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 300,0/302,0; полученное значение: 299,8/301,8.

**[0424]** Стадия 5. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



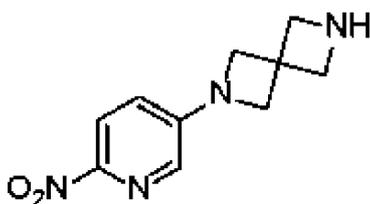
**[0425]** В колбу загружали 2'-бром-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он (72 мг, 0,24 ммоль), 2,6-дихлор-5-фторацил (0,12 г, 0,73 ммоль), гексаметилдиолово (0,10 мл, 0,49 ммоль) и Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (42 мг, 0,037 ммоль). Колбу вакуумировали и снова трижды заполняли N<sub>2</sub>. Затем добавляли 1,4-диоксан (12 мл) и нагревали реакционную смесь при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли водн. KF (9,7 мл, 0,97 ммоль, 0,10 М). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин, а затем фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc, промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (35% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,074 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>3</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 352,1; полученное значение: 351,9.

**[0426]** Стадия 6. Трет-бутил 6-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



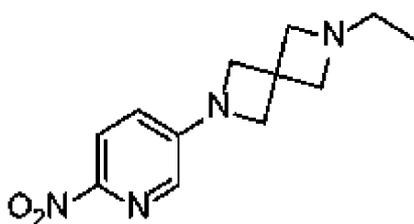
**[0427]** Смесь 5-фтор-2-нитропиридина (0,30 г, 2,1 ммоль), трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,42 г, 2,1 ммоль) и DIPEA (0,36 мл, 6,3 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду (30 мл). Осадок собирали фильтрацией и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,63 г, 1,9 ммоль, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 321,2; полученное значение 321,0.

**[0428]** Стадия 7. 2-(6-Нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



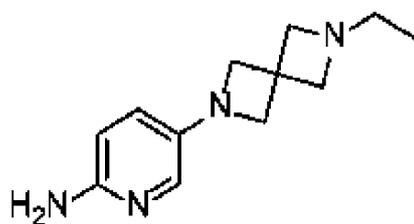
**[0429]** Смесь трет-бутил 6-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 1,6 ммоль) и TFA (5,0 мл, 65 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток 2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (300 мг, 1,4 ммоль, выход 87%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{10}H_{13}N_4O_2$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 221,2$ ; полученное значение 220,9.

**[0430]** Стадия 8. 6-Этил-2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



**[0431]** Смесь 2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (500 мг, 2,3 ммоль), триэтиламина (0,63 мл, 4,5 ммоль), уксусной кислоты (0,010 мл, 0,23 ммоль), ацетальдегида (500 мг, 11 ммоль) и  $NaBH_3CN$  (713 мг, 11 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. К полученному материалу добавляли HCl (1 н., 10 мл), и экстрагировали водную смесь с помощью этилацетата (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,2 ммоль, выход 53%), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{12}H_{17}N_4O_2$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 249,3$ ; полученное значение 249,0.

**[0432]** Стадия 9. 5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-амин

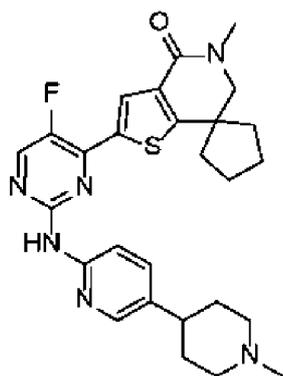


**[0433]** Смесь 6-этил-2-(6-нитропиридин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (500 мг, 2,0 ммоль) и Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль, 10%) в этаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере  $N_2$  в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (5–50% MeCN в 0,1% TFA (водн.), pH = 2) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 1,1 ммоль, выход 55%). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{12}H_{19}N_4$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 219,2$ ; полученное значение 218,9.

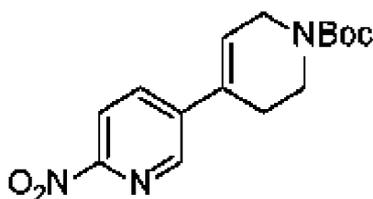
**[0434]** Стадия 10. 2'-(2-((5-(6-Этил-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

**[0435]** Суспензию 2'-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-она (20 мг, 0,057 ммоль), 5-(6-этил-2,6-diazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-амин (25 мг, 0,11 ммоль), XPhos Pd G3 (7,2 мг, 0,0085 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (56 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали при 100 °C в атмосфере  $N_2$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли TFA (0,044 мл). Смесь фильтровали и массу с фильтра промывали MeOH. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (6–80% MeCN в 0,1% TFA (водн.), pH = 2) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 0,032 ммоль, выход 56%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,65 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,63 (д,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 7,56–7,47 (м, 2H), 4,58–4,43 (м, 2H), 4,38–4,23 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,31–3,25 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,13–2,00 (м, 2H), 2,00–1,85 (м, 6H), 1,24 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{28}H_{33}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 534,2$ ; полученное значение: 534,1.

**Пример 2.** 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



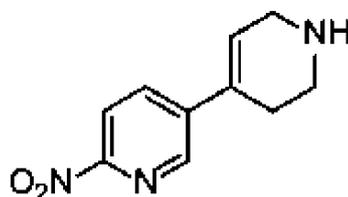
[0436] Стадия 1. трет-Бутил-6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат



[0437] Суспензию 5-бром-2-нитропиридина (15 г, 74 ммоль), *N*-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (25 г, 81 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия (1,6 г, 2,2 ммоль) и карбоната калия (41 г, 295 ммоль) в 1,4-диоксане (160 мл) и воде (40 мл) перемешивали при 100 °С в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (0–100% DCM в гептанах) с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 59 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 306,1; полученное значение: 306,0.

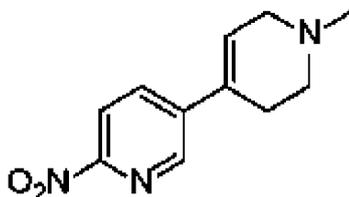
[0438] Стадия 2. 6-Нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин



[0439] К раствору трет-бутил-6-нитро-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (9,2 г, 30 ммоль) в DCM (90 мл) при к. т. медленно добавляли TFA (90 мл). Полученный

оранжевый раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Летучие вещества выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г) в виде соли TFA, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{10}H_{12}N_3O_2$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 206,1$ ; полученное значение: 206,0.

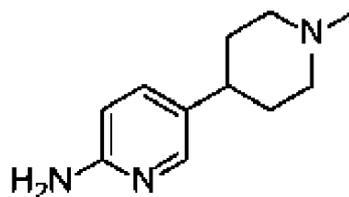
**[0440]** Стадия 3. 1'-Метил-6-нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин



**[0441]**  $NaCNBH_3$  (11 г, 180 ммоль) добавляли порциями к раствору 6-нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридина (6,2 г, 30 ммоль), параформальдегида (5,4 г, 180 ммоль) и уксусной кислоты (11 г, 180 ммоль) в метаноле (60 мл) при к. т. в течение 30 мин.

Полученный темный раствор перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток доводили до pH 8 с помощью 10% водного раствора  $Na_2CO_3$ . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл  $\times$  3), а затем объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (0–80% DCM в МТВЕ) с получением указанного в заголовке соединения (5,1 г, 23 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{10}H_{14}N_3O_2$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 220,1$ ; полученное значение: 220,0.

**[0442]** Стадия 4. 5-(1-Метилпиперидин-4-ил)-пиридин-2-амин



**[0443]** К раствору 1'-метил-6-нитро-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридина (9,1 г, 42 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли 10% Pd/C (2,0 г, 19 ммоль). Смесь гидрогенизировали при 100 фунтах на кв. дюйм и 45 °С в течение 5 дней. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (0–80% DCM в МТВЕ) с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, 29 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,77 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,41 (дд,  $J = 8,6, 2,4$  Гц, 1H),

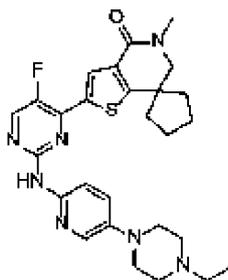
6,58 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 3,32–3,30 (м, 1H), 2,78–2,67 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,62–2,54 (м, 2H), 1,97–1,78 (м, 4H). Расчетное значение ЖХМС для

$C_{11}H_{18}N_3$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 192,2$ ; полученное значение: 192,2.

**[0444]** Стадия 5. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

**[0445]** Суспензию XPhos Pd G3 (9,4 мг, 0,011 ммоль),  $CS_2CO_3$  (72 мг, 0,22 ммоль), 5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-амина (28 мг, 0,15 ммоль) и 2'-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-она (26 мг, 0,074 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере  $N_2$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли TFA (0,056 мл). Реакционную смесь фильтровали и массу с фильтра промывали MeOH. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (6–80% MeCN в 0,1% TFA (водн.), pH = 2) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,035 ммоль, выход 47%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,72 (д,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 8,30–8,25 (м, 2H), 8,24 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J = 9,5$  Гц, 1H), 3,73–3,65 (м, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,26–3,16 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,13–3,03 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,28–2,19 (м, 2H), 2,13–2,00 (м, 4H), 1,99–1,85 (м, 6H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{27}H_{32}FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 507,2$ ; полученное значение: 507,0.

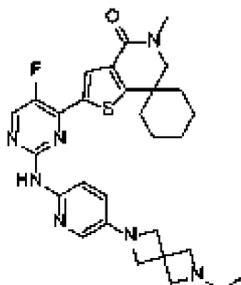
**Пример 3. 2'-(2-((5-(4-Этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он**



**[0446]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, стадия 10, с заменой 5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина на 5-(6-этилэтил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-амин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,68 (д,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J = 9,6, 3,0$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J = 2,9$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,04–3,62 (м, 4H), 3,61 (с, 2H), 3,46–

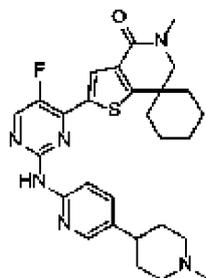
3,16 (м, 6H), 3,15 (с, 3H), 2,14–1,85 (м, 8H), 1,43 (т,  $J = 7,3$  Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{27}H_{33}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 522,2$ ; полученное значение 522,0.

**Пример 4.** 2'-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



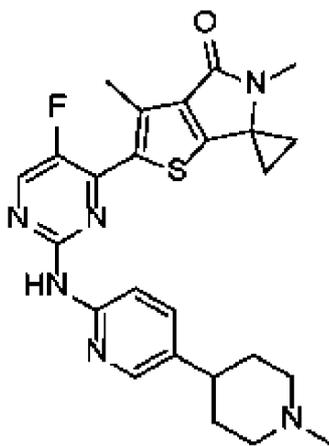
[0447] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 1–10. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{29}H_{35}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 548,3$ ; полученное значение 548,2.

**Пример 5.** 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

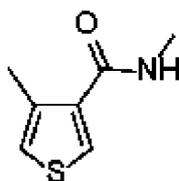


[0448] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 1–5, и в примере 2, стадия 5.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 8,21 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,75–3,63 (м, 4H), 3,26–3,05 (м, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,25 (д,  $J = 14,2$  Гц, 2H), 2,08–1,86 (м, 4H), 1,83–1,47 (м 8H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{28}H_{34}FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 521,2$ ; полученное значение 521,1.

**Пример 6.** 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он

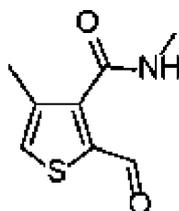


[0449] Стадия 1. *N*,4-Диметилтиофен-3-карбоксамид



[0450] Триэтиламин (13,8 мл, 99,0 ммоль) добавляли к раствору 4-метил-3-тиофенкарбоновой кислоты (3,52 г, 24,8 ммоль), НАТУ (10,4 г, 27,2 ммоль) и гидрохлорида метиламина (2,51 г, 37,1 ммоль) в DCM (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и слои разделяли. Органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–30% EtOAc/гептанов) с получением указанного в заголовке соединения (3,50 г, 22,5 ммоль, выход 91,1%) в виде прозрачного масла. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 156,1$ ; полученное значение: 156,0.

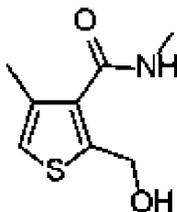
[0451] Стадия 2. 2-Формил-*N*,4-диметилтиофен-3-карбоксамид



[0452] *n*-Бутиллитий (18,0 мл, 44 ммоль, 2,5 М в ТГФ) добавляли по каплям в течение 30 мин к раствору *N*,4-диметилтиофен-3-карбоксамид (2,73 мг, 17,6 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. К реакционной смеси в течение 15 мин добавляли по каплям

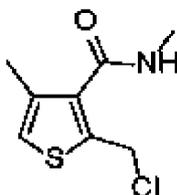
*N,N*-диметилформамид (6,81 мл, 87,9 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и разбавляли насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (30,0 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30,0$  мл) и  $\text{DCM}$  ( $2 \times 30,0$  мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 184,0$ ; полученное значение: 184,0.

**[0453]** Стадия 3. 2-(Гидроксиметил)-*N*,4-диметилтиофен-3-карбоксамид



**[0454]** К раствору 2-формил-*N*,4-диметилтиофен-3-карбоксамид (см. стадия 2) в метаноле (20,0 мл) при 0 °С добавляли порциями боргидрид натрия (0,666 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь осторожно гасили насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (35,0 мл) при перемешивании при 0 °С. Белое твердое вещество отфильтровывали и собирали. Фильтрат экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20,0$  мл) и  $\text{DCM}$  ( $2 \times 20,0$  мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–100%  $\text{EtOAc}$ /гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (1,84 г, 9,93 ммоль, выход 56,4% из двух стадий) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,87 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,51 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,56 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 2,67 (д,  $J = 4,6$  Гц, 3H), 2,09 (с, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOS}$   $[\text{M}-\text{OH}]^+$ :  $m/z = 168,1$ ; полученное значение: 167,9.

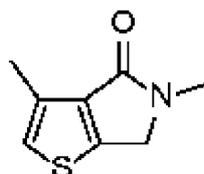
**[0455]** Стадия 4. 2-(Хлорметил)-*N*,4-диметилтиофен-3-карбоксамид



**[0456]** К раствору 2-(гидроксиметил)-*N*,4-диметилтиофен-3-карбоксамид (1,84 г, 9,93 ммоль) в  $\text{DCM}$  (30,0 мл) при 0 °С добавляли по каплям тионилхлорид (1,08 мл, 14,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч.

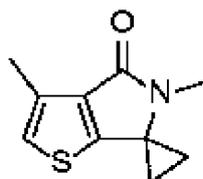
Реакционную смесь гасили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) (30,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 30,0$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOS}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ :  $m/z = 168,1$ ; полученное значение: 167,9.

**[0457]** Стадия 5. 3,5-Диметил-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он



**[0458]** К раствору 2-(хлорметил)-N,4-диметилтиофен-3-карбоксамид (см. стадия 4) в ТГФ (36,0 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (11,2 мл, 11 ммоль, 1,0 М в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) (20,0 мл), после чего экстрагировали смесь с помощью EtOAc ( $3 \times 20,0$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,605 г, 3,62 ммоль, выход 38,8% из двух стадий) в виде светло-желтого масла. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 168,1$ ; полученное значение: 168,0

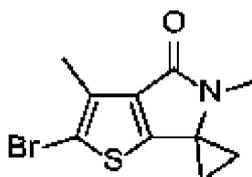
**[0459]** Стадия 6. 3',5'-Диметилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он



**[0460]** К раствору 3,5-диметил-5,6-дигидро-4H-тиено[2,3-с]пиррол-4-она (0,605 г, 3,62 ммоль) в ТГФ (30,0 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  добавляли по каплям диизопропиламид лития (5,43 мл, 11 ммоль, 2,0 М в ТГФ) и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 1,2-дибромэтан (0,627 мл, 7,24 ммоль), нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и гасили реакцию насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) Смесь экстрагировали с помощью DCM ( $3 \times 30,0$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл), высушивали

над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–30%  $\text{EtOAc}$ /гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,278 г, 1,44 ммоль, выход 39,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 194,1$ ; полученное значение: 194,1.

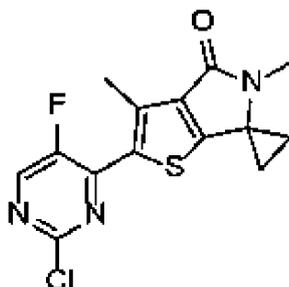
**[0461]** Стадия 7. 2'-Бром-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он



**[0462]** *N*-бромсукцинимид (0,266 г, 1,51 ммоль) добавляли к раствору 3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-она (0,278 г, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (5,00 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–40%  $\text{EtOAc}$ /гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,338 г, 1,24 ммоль, выход 86,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrNOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 272,0, 274,0$ ; полученное значение: 271,8, 273,8.

**[0463]** Стадия 8. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он



**[0464]** Раствор 2'-бром-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-она (0,306 г, 1,12 ммоль), гексаметилдиолова (0,466 мл, 2,25 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,195 г, 0,169 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) нагревали при 100 °С в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2,6-дихлор-5-фторурацил (0,413 г, 2,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. После охлаждения до

комнатной температуры к реакционной смеси добавляли раствор фторида калия (0,261 г, 4,50 ммоль) в воде (30,0 мл). Добавляли этилацетат (50,0 мл) и разделяли слои.

Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали.

Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–45%

EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (0,220 г, 0,679 ммоль, выход 60,4%) в виде желтого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClFN}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 324,0, 326,0$ ; полученное значение: 323,9, 325,8.

**[0465]** Стадия 9. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он

**[0466]** Суспензию 2'-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-она (0,260 г, 0,803 ммоль), 5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-амин (0,230 г, 1,20 ммоль, пример 2, стадия 4), XPhos Pd G2 (0,102 г, 0,120 ммоль, № CAS: 1310584-14-5) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,31 г, 4,02 ммоль) в 1,4-диоксане (8,00 мл) нагревали при 100 °C в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли TFA (2 капли). Неорганические соли фильтровали, и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–40% MeCN/0,1% TFA (водн.), pH = 2) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (0,128 г, 0,181 ммоль, выход 23%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,71–3,63 (м, 2H), 3,24–3,15 (м, 2H), 3,10–3,00 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,75 (д,  $J = 2,5$  Гц, 3H), 2,26–2,19 (м, 2H), 2,06–1,96 (м, 2H), 1,93 (дд,  $J = 6,2, 8,6$  Гц, 2H), 1,53 (дд,  $J = 6,0, 8,2$  Гц, 2H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 479,2$ ; полученное значение: 479,2.

## Примеры 7–19

**[0467]** Примеры 7–19, перечисленные в таблице 1 и таблице 2, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 6. Все примеры в этих таблицах были получены в виде соли TFA, если не указано иное.

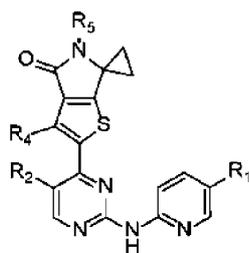


Таблица 1. Примеры 7–19

Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
7		F	Me	Et	493,1
8		F	H	Me	465,0
9		F	Cl	Me	499,0
10		F	CF <sub>3</sub>	Me	533,0
11		Cl	Me	Et	509,0
12		F	Me	Me	506,1
13		F	Me	Me	508,1
14		F	Me	Me	506,2
15		F	Me	Me	479,2
16		F	Me	Me	493,2
17		Me	H	Et	502,2

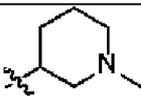
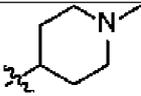
Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
18		Me	H	Et	475,2
19		Me	H	Et	475,2

Таблица 2. Примеры 7–19

Пример	Название соединения	ЯМР
7	5'-Этил-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,74 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 8,32–8,23 (м, 2H), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,68 (д, <i>J</i> = 12,0 Гц, 2H), 3,30–3,27 (м, 2H), 3,24–3,15 (м, 2H), 3,15–3,02 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,78 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,23 (д, <i>J</i> = 14,4 Гц, 2H), 2,11–1,97 (м, 2H), 1,92 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,0, 2H), 1,55 (дд, <i>J</i> = 8,0, 6,0, 2H), 1,21 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
8	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	--
9	3'-Хлор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	--

Пример	Название соединения	ЯМР
10	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-3'-(трифторметил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,83 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,25 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (дд, <i>J</i> = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,70–3,63 (м, 2H), 3,23–3,14 (м, 2H), 3,11–3,01 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,22 (д, <i>J</i> = 14,4 Гц, 2H), 2,09–2,01 (м, 1H), 2,00–1,95 (м, 3H). 1,63 (дд, <i>J</i> = 8,8, 6,4 Гц, 2H).
11	2'-(5-Хлор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-этил-3'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,78 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13–8,07 (м, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 3,70–3,62 (м, 2H), 3,24–3,11 (м, 3H), 3,10–2,98 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,21 (д, <i>J</i> = 14,0 Гц, 2H), 2,06–1,93 (м, 2H), 1,90 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 2H), 1,53 (дд, <i>J</i> = 8,0, 6,4 Гц, 2H), 1,21 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
12	2'-(2-((5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,66 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,55 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 4,55–4,45 (м, 2H), 4,35–4,22 (м, 4H), 4,16 (с, 2H), 3,26 (к, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,75 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 1,92 (дд, <i>J</i> = 8,0, 6,4 Гц, 2H), 1,53 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,0 Гц, 2H), 1,23 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).

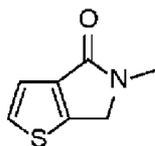
Пример	Название соединения	ЯМР
13	2'-(2-((5-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,74 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 8,31–8,28 (м, 1H), 8,27 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,63–3,50 (м, 2H), 3,23 (к, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,16–3,02 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,77 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,63–2,45 (м, 2H), 1,93 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Гц, 2H), 1,54 (дд, <i>J</i> = 8,0, 6,0 Гц, 2H), 1,36 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
14	2'-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,66 (д, <i>J</i> = 3,3 Гц, 1H), 7,66 (дд, <i>J</i> = 9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50–7,48 (м, 1H), 4,12–3,95 (м, 5H), 3,82–3,70 (м, 1H), 3,47–3,35 (м, 1H), 3,26–3,18 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,75 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,61–2,41 (м, 2H), 1,92 (дд, <i>J</i> = 7,7, 5,2 Гц, 2H), 1,52 (дд, <i>J</i> = 8,1, 6,0 Гц, 2H).
15	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-1)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,72 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 8,34–8,21 (м, 2H), 7,71 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 3,71–3,57 (м, 2H), 3,25–2,99 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,76 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,21–1,98 (м, 3H), 1,92 (дд, <i>J</i> = 8,7, 6,0 Гц, 2H), 1,53 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,0 Гц, 2H).
16	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,73 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 8,37–8,30 (м, 2H), 7,72 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 3,88–3,75 (м, 2H), 3,62–3,51 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,77 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,67–2,53 (м, 2H), 2,32–2,13 (м, 2H), 1,93 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,0 Гц, 2H), 1,53 (дд, <i>J</i> = 8,4, 6,0 Гц, 2H), 1,44 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 6H).

Пример	Название соединения	ЯМР
17	5'-Этил-2'-(5-метил-2-((5-((3a <i>R</i> ,6a <i>S</i> )-5-метилгексагидропирроло[3,4- <i>c</i> ]пиррол-2(1 <i>H</i> )-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3- <i>c</i> ]пиррол]-4'(5' <i>H</i> )-он	--
18	5'-Этил-2'-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро [циклопропан-1,6'-тиено[2,3- <i>c</i> ]пиррол]-4'-он	--
19	5'-Этил-2'-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3- <i>c</i> ]пиррол]-4'-он	--

**Пример 20. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-*c*]пиррол]-4'(5'*H*)-он**

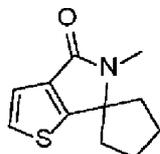


**[0468]** Стадия 1. 5-Метил-5,6-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*c*]пиррол-4-он



[0469] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадии 1–5. Расчетное значение ЖХМС для  $C_7H_8NOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 154,0$ ; полученное значение: 153,9.

[0470] Стадия 2. 5'-Метилстиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он



[0471] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 6, но с заменой 1,4-дйодбутана на 1,2-дйодэтан.

Расчетное значение ЖХМС для

$C_{11}H_{14}NOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 208,1$ ; полученное значение: 208,0.

[0472] Стадия 3. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-

ил)амино)тиримидин-4-ил)-5'-метилстиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он

[0473] Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадии 7–9. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{26}H_{30}FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 493,2$ ; полученное значение: 493,1.

### Примеры 21–27

[0474] Примеры 21–27, перечисленные в таблице 3 и таблице 4, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 20. Все примеры в этих таблицах были получены в виде соли TFA, если не указано иное.

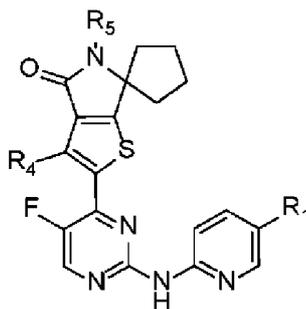


Таблица 3. Примеры 21–27

Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>

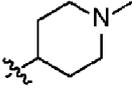
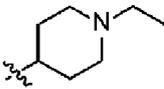
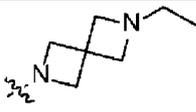
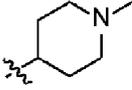
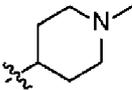
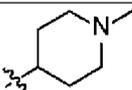
21		H	Et	534,2
22		H	Et	507,0
23		H	Me	507,0
24		H	Me	520,1
25		Me	Me	507,1
26		CF <sub>3</sub>	Me	561,1
27		Cl	Me	527,1

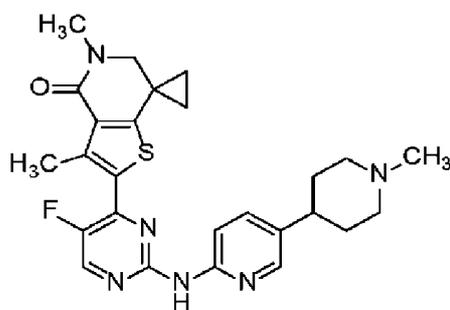
Таблица 4. Примеры 21–27

Пример	Название соединения	ЯМР
21	5'-Этил-2'-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5' <i>H</i> )-он	--
22	5'-Этил-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5' <i>H</i> )-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,73 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 8,28–8,21 (м, 2H), 8,11 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,68 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,68 (д, <i>J</i> = 12,6 Гц, 2H), 3,54 (к, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,41–1,91 (м, 13H), 1,85–1,75 (м, 2H), 1,31 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).

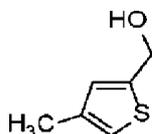
Пример	Название соединения	ЯМР
23	2'-(2-((5-(1-Этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	--
24	2'-(2-((5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,68 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 8,07 (д, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, <i>J</i> = 9,6, 2,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,51 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 2H), 4,34–4,25 (м, 4H), 4,18 (с, 2H), 3,26 (к, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,38–2,28 (м, 2H), 2,20–1,98 (м, 4H), 1,86–1,77 (м, 2H), 1,23 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
25	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,75 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 8,31–8,25 (м, 2H), 7,65 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 3,72–3,64 (м, 2H), 3,24–3,15 (м, 2H), 3,14–3,07 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,75 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 3H), 2,36–2,18 (м, 4H), 2,16–1,94 (м, 6H), 1,83–1,75 (м, 2H).
26	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-3'-(трифторметил)спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,84 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,26 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,21 (дд, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,71–3,63 (м, 2H), 3,24–3,14 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,39–2,30 (м, 2H), 2,26–2,18 (м, 2H), 2,17–1,94 (м, 7H), 1,91–1,82 (м, 2H).

Пример	Название соединения	ЯМР
27	3'-Хлор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5 <i>H</i> )-он	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,80 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,14 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,70–3,63 (м, 2H), 3,24–3,15 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,39–2,28 (м, 2H), 2,26–2,18 (м, 2H), 2,16–2,08 (м, 2H), 2,06–1,94 (м, 5H), 1,89–1,80 (м, 2H).

**Пример 28. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4*H*-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он**

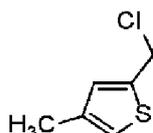


[0475] Стадия 1. (4-Метилтиофен-2-ил)метанол



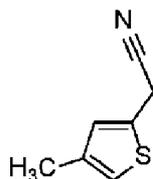
[0476] Алюмогидрид лития (2,10 г, 55,4 ммоль) медленно добавляли к раствору 4-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (7,50 г, 52,8 ммоль) в МТВЕ (105 мл) при поддержании температуры реакционной смеси в диапазоне 25–30 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и реакцию гасили путем последовательного добавления воды (2,10 мл) и 1 н. раствора NaOH (водн.) (8,40 мл). Суспензию разбавляли МТВЕ, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток, содержащий указанное в заголовке соединения (6,70 г), бесцветное масло, использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,85 (к,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 2,24 (д,  $J = 1,0$  Гц, 3H).

[0477] Стадия 2. 2-(Хлорметил)-4-метилтиофен



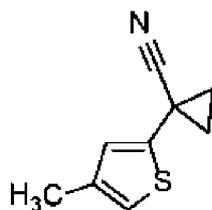
[0478] Тионилхлорид (4,56 мл, 62,7 ммоль) добавляли по каплям к раствору неочищенного (4-метилтиофен-2-ил)метанола (6,70 г, из стадии 1) в ТГФ (130,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли DCM (30,0 мл) и после охлаждения до 0 °С добавляли насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (50,0 мл). Две фазы разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток, содержащий указанное в заголовке соединение (6,87 г), желтое масло, использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (с, 1H), 6,88 (п, *J* = 1,2 Гц, 2H), 4,75 (с, 2H), 2,23 (д, *J* = 1,0 Гц, 3H).

[0479] Стадия 3. 2-(4-Метилтиофен-2-ил)ацетонитрил



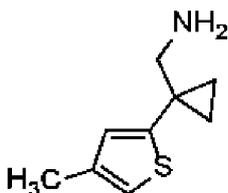
[0480] Цианид натрия (5,12 г, 104 ммоль) добавляли к раствору неочищенного 2-(хлорметил)-4-метилтиофена (6,87 г) в DMF (105,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (300 мл) и МТВЕ (100 мл). Две фазы разделяли и экстрагировали водный слой с помощью МТВЕ (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл × 2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (5,15 г, 37,5 ммоль, выход 71,8% из 3 стадий) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (с, 1H), 6,83 (т, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,85 (д, *J* = 1,1 Гц, 2H), 2,23 (д, *J* = 1,1 Гц, 3H).

[0481] Стадия 4. 1-(4-Метилтиофен-2-ил)циклопропан-1-карбонитрил



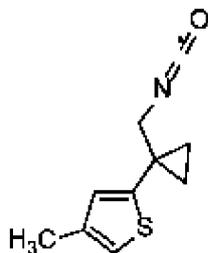
**[0482]** Гидрид натрия (4,47 г, 112 ммоль) добавляли по порциям к раствору 2-(4-метилтиофен-2-ил)ацетонитрила (6,14 г, 44,7 ммоль) в DMF (110 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин, а затем добавляли по каплям 1,2-дибромэтан (4,26 мл, 49,2 ммоль). Темную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и DCM (100 мл). Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (100 мл × 4). Органические слои объединяли, промывали водой (100 мл × 2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (5,40 г, 33,1 ммоль, выход 74,0%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,89 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,75 (т, *J* = 1,3 Гц, 1H), 2,21 (д, *J* = 1,1 Гц, 3H), 1,79–1,67 (м, 2H), 1,48–1,37 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 164,1; полученное значение: 163,8.

**[0483]** Стадия 5. (1-(4-Метилтиофен-2-ил)циклопропил)метанамин



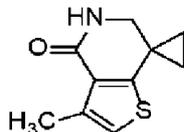
**[0484]** Алюмогидрид лития (1,60 г, 42,0 ммоль) медленно добавляли к раствору 1-(4-метилтиофен-2-ил)циклопропан-1-карбонитрила (6,54 г, 40,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Реакцию гасили путем последовательного добавления воды (1,60 мл) и 1 н. NaOH (водн.) (6,40 мл) при 0 °С. Суспензию разбавляли EtOAc, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток, содержащий указанное в заголовке соединение (6,70 г), оранжевое масло, использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NS [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 168,1; полученное значение 168,0.

**[0485]** Стадия 6. 2-(1-(Изоцианатометил)циклопропил)-4-метилтиофен



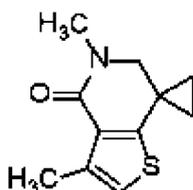
**[0486]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 1. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{10}H_{12}NOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 194,1$ ; полученное значение 193,9.

**[0487]** Стадия 7. 3'-Метил-5',6'-дигидро-4'H-стиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-c]пиридин]-4'-он



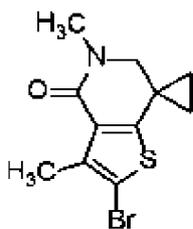
**[0488]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 2. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{10}H_{12}NOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 194,1$ ; полученное значение 194,0.

**[0489]** Стадия 8. 3',5'-Диметил-5',6'-дигидро-4'H-стиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-c]пиридин]-4'-он



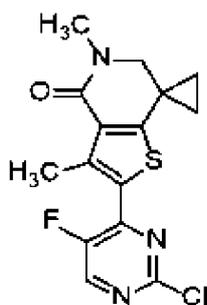
**[0490]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 3. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{11}H_{14}NOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 208,1$ ; полученное значение 208,0.

**[0491]** Стадия 9. 2'-Бром-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-стиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-c]пиридин]-4'-он



**[0492]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 4. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{11}H_{13}BrNOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 286,0, 288,0$ ; полученное значение 285,8, 287,8.

**[0493]** Стадия 10. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-стиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-c]пиридин]-4'-он



**[0494]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 5. Очистка посредством суспендирования в смеси 1 : 1 EtOAc/гексаны привела к получению указанного в заголовке соединения.

Расчетное значение ЖХМС для  $C_{15}H_{14}ClFN_3OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 338,0, 340,0$ ; полученное значение 338,0, 339,9.

**[0495]** Стадия 11. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил)амино)тиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-стиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]тиридин]-4'-он

**[0496]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 10. Его выделяли в виде соли TFA.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,54 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,73 (д,  $J = 2,6$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 3,62–3,44 (м, 4H), 3,07 (к,  $J = 11,6$  Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,89–2,75 (м, 4H), 2,55 (д,  $J = 3,3$  Гц, 3H), 2,10–1,98 (м, 2H), 1,96–1,74 (м, 2H), 1,46–1,22 (м, 2H), 1,18–0,97 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{26}H_{30}FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 493,2$ ; полученное значение: 493,1.

### Примеры 29–45

**[0497]** Примеры 29–45, перечисленные в таблице 5 и таблице 6, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 28. Все примеры в этих таблицах были получены в виде соли TFA, если не указано иное.

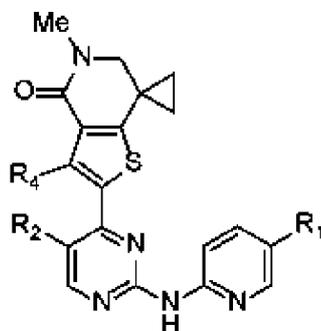
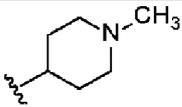
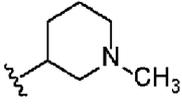
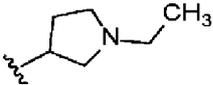
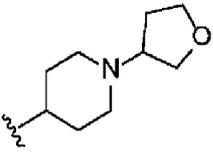
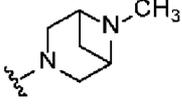
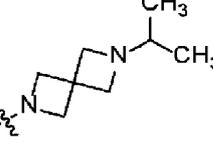
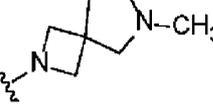
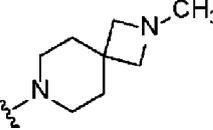
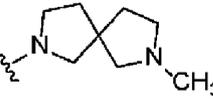


Таблица 5. Примеры 29–45

Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
29		F	H	479,0
30		F	Me	493,1
31		F	H	479,0
32		F	Me	549,1
33		F	Me	506,1
34		F	Me	534,1
35		F	Me	520,1
36		F	Me	534,0
37		F	Me	534,1

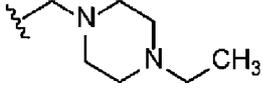
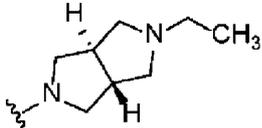
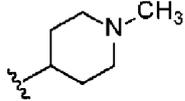
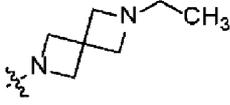
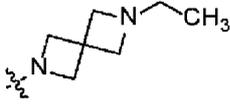
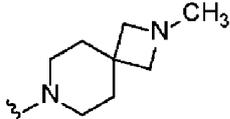
Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
38		F	Me	522,1
39		F	Me	534,2
40		CF <sub>3</sub>	H	529,0
41		Me	H	502,1
42		Me	Me	516,2
43		Me	H	516,1
44		Cl	Me	536,0
45		Cl	H	522,0

Таблица 6. Примеры 29–45

Пример	Название соединения	ЯМР
29	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,67 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1Н), 8,36–8,17 (м, 3Н), 7,68 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1Н), 3,68 (д, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2Н), 3,62 (с, 2Н), 3,25–3,13 (м, 2Н), 3,10 (с, 3Н), 3,09–3,01 (м, 1Н), 2,95 (с, 3Н), 2,22 (д, <i>J</i> = 14,2 Гц, 2Н), 2,09–1,94 (м, 2Н), 1,41–1,34 (м, 2Н), 1,25–1,15 (м, 2Н).
30	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
31	2'-(2-((5-(1-Этилпирролидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
32	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--

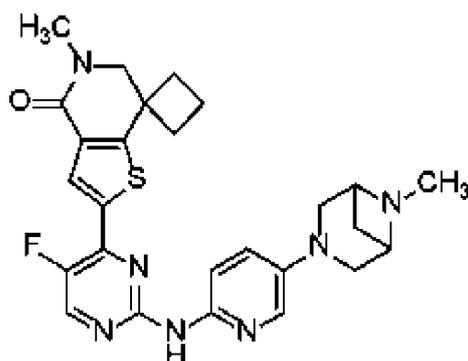
Пример	Название соединения	ЯМР
33	2'-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
34	2'-(5-Фтор-2-((5-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
35	2'-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,45 (с, 1Н), 10,13 (с, 1Н), 8,68 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1Н), 7,79 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,28 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,9 Гц, 1Н), 3,98–3,88 (м, 3Н), 3,88–3,78 (м, 2Н), 3,66–3,54 (м, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 3,30 (дд, <i>J</i> = 12,1, 7,1 Гц, 1Н), 3,21–3,05 (м, 1Н), 2,97 (с, 3Н), 2,85 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 3Н), 2,55 (д, <i>J</i> = 3,1 Гц, 3Н), 2,47–2,38 (м, 1Н), 2,35–2,17 (м, 1Н), 1,33–1,23 (м, 2Н), 1,17–1,06 (м, 2Н).

Пример	Название соединения	ЯМР
36	2'-(5-Фтор-2-((5-(2-метил-2,7- дiazаспиро[3.5]нонан-7- ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'- диметил-5',6'-дигидро-4'Н- спиро[циклопропан-1,7'- тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
37	2'-(5-Фтор-2-((5-(7-метил-2,7- дiazаспиро[4.4]нонан-2- ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'- диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2- с]пиридин]-4'-он	--
38	2'-(2-((5-((4-Этилпиперазин-1- ил)метил)пиридин-2-ил)амино)- 5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'- диметил-5',6'-дигидро-4'Н- спиро[циклопропан-1,7'- тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
39	2'-(2-((5-((3aS,6aS)-5- Этилгексагидропирроло[3,4- с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2- ил)амино)-5-фторпиримидин-4- ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро- 4'Н-спиро[циклопропан-1,7'- тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,66 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, <i>J</i> = 9,6, 3,0 Гц, 1H), 7,57–7,21 (м, 2H), 3,92 (дд, <i>J</i> = 10,4, 6,0 Гц, 1H), 3,64 (дд, <i>J</i> = 8,6, 6,8 Гц, 2H), 3,58–3,49 (м, 4H), 3,46–3,34 (м, 2H), 3,28–3,11 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,96–2,74 (м, 2H), 2,69 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 3H), 2,68–2,58 (м, 1H), 1,38 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,34–1,25 (м, 2H), 1,19–1,08 (м, 2H).

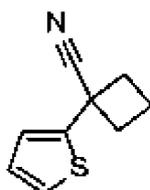
Пример	Название соединения	ЯМР
40	5-Метил-2-[4-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он	--
41	2-[2-[[5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,2, 2,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 10,9, 6,5 Гц, 2H), 4,22 (дд, J = 11,5, 5,9 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 36,6 Гц, 4H), 3,56 (с, 2H), 3,18 (п, J = 6,9 Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,38–1,30 (м, 2H), 1,18–1,03 (м, 5H).
42	2-[2-[[5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,85 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,69 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,2, 2,9 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 11,5, 6,0 Гц, 2H), 4,21 (дд, J = 11,6, 5,9 Гц, 2H), 4,06 (д, J = 36,9 Гц, 4H), 3,53 (с, 2H), 3,17 (п, J = 6,8 Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,38–1,22 (м, 2H), 1,15–0,98 (м, 5H).

Пример	Название соединения	ЯМР
43	5-Метил-2-[5-метил-2-[[5-(2-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,68 (с, 1Н), 10,09 (с, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,08–7,89 (м, 2Н), 7,86 (с, 1Н), 7,77 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,03 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 2Н), 3,82 (дд, J = 10,7, 6,4 Гц, 2Н), 3,56 (с, 2Н), 3,14 (дт, J = 35,5, 5,7 Гц, 4Н), 2,98 (с, 3Н), 2,88 (д, J = 4,8 Гц, 3Н), 2,49 (с, 3Н), 1,92 (к, J = 6,5 Гц, 4Н), 1,51–1,30 (м, 2Н), 1,19–1,09 (м, 2Н).
44	2-[5-Хлор-2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он	--
45	2-[5-Хлор-2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он	--

**Пример 46. 2'-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он**

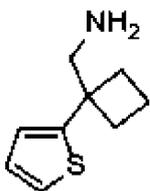


[0498] Стадия 1. 1-(Тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрил



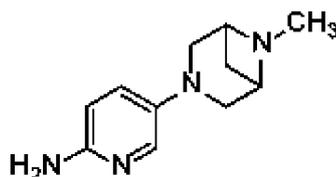
[0499] Гидрид натрия (60% масс., 4,87 г, 122 ммоль) добавляли по порциям к раствору 2-тиофенацетонитрила (6,00 г, 48,7 ммоль) в ТГФ (25,0 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли по каплям 1,3-дийодпропан (6,15 мл, 53,6 ммоль). Темную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (50,0 мл) и разбавляли МТВЕ (50,0 мл). Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (50,0 мл × 2). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (6,80 г, 41,7 ммоль, выход 85,5%) в виде темного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (дд,  $J = 5,1, 1,2$  Гц, 1H), 7,09 (дд,  $J = 3,6, 1,2$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J = 5,1, 3,6$  Гц, 1H), 3,00–2,83 (м, 2H), 2,78–2,57 (м, 2H), 2,47–2,28 (м, 1H), 2,25–2,07 (м, 1H).

[0500] Стадия 2. (1-(Тиофен-2-ил)циклобутил)метанамин



[0501] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 28, стадия 5. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 168,1$ ; полученное значение 168,0.

**[0502]** Стадия 3. 5-(6-Метил-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-амин



**[0503]** Указанное в заголовке соединение синтезировали в виде соли TFA с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 6–9.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,49 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J = 8,9, 3,1$  Гц, 1H), 6,45 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,55 (д,  $J = 5,8$  Гц, 2H), 3,33 (д,  $J = 11,1$  Гц, 3H), 3,19 (д,  $J = 10,9$  Гц, 2H), 2,47–2,32 (м, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,55 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H).

**[0504]** Стадия 4. 2'-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)тимидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-стиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

**[0505]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 1–5 и 10. Его выделяли в виде соли TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,42 (с, 0,5H), 10,17–9,99 (м, 1H), 9,08 (с, 0,5H), 8,67 (д,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 8,00 (дд,  $J = 9,2, 5,4$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,90 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 7,53–7,42 (м, 1H), 4,56–4,47 (м, 1H), 4,37 (д,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 3,90 (дд,  $J = 19,3, 12,1$  Гц, 2H), 3,82–3,66 (м, 4H), 3,43–3,29 (м, 0,5H), 3,05 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1,5H), 3,04 (с, 3H), 2,91–2,79 (м, 0,5H), 2,53 (д,  $J = 3,8$  Гц, 1,5H), 2,38–2,21 (м, 4H), 2,20–2,11 (м, 1H), 2,09–1,93 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 506,2$ ; полученное значение: 506,1.

### Примеры 47–60

**[0506]** Примеры 47–60, перечисленные в таблице 7 и таблице 8, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 46. Все примеры в этих таблицах были получены в виде соли TFA, если не указано иное.

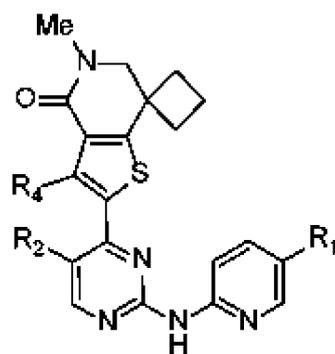


Таблица 7. Примеры 47–60

Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
47		F	H	493,1
48		F	Me	507,1
49		F	H	543,1
50		F	H	494,1
51		F	H	520,1
52		F	Me	534,1
53		F	H	520,1
54		F	Me	534,1

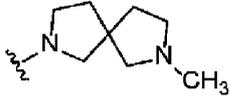
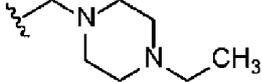
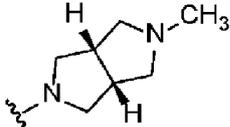
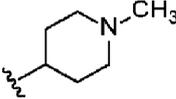
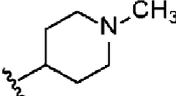
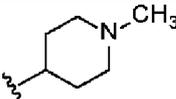
55		F	Me	548,1
56		F	Me	536,1
57		F	Me	534,1
58		CF <sub>3</sub>	H	543,0
59		Me	H	489,1
60		Cl	Me	523,0

Таблица 8. Примеры 47–60

Пример	Название соединения	ЯМР
47	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,71 (д, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1H), 8,39–8,17 (м, 3H), 7,65 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,68 (д, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3,26–3,02 (м, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,46–2,31 (м, 4H), 2,29–2,10 (м, 4H), 2,11–1,95 (м, 2H).
48	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,75 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8,32–8,22 (м, 2H), 7,68–7,60 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,70–3,63 (м, 2H), 3,25–3,03 (м, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,68 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 3H), 2,39–2,30 (м, 4H), 2,27–2,17 (м, 3H), 2,14–1,97 (м, 3H).

Пример	Название соединения	ЯМР
49	2'-(2-((5-(1-(2,2- Дифторэтил)пиперидин-4- ил)пиридин-2-ил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)-5'-метил- 5',6'-дигидро-4'Н- спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2- с]пиридин]-4'-он	--
50	2'-(5-Фтор-2-((5-(4-метил- пиперазин-1-ил)пиридин-2- ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'- метил-5',6'-дигидро-4'Н- спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2- с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,29 (с, 1Н), 9,99 (с, 1Н), 8,69 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1Н), 8,06 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1Н), 8,01 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,73 (дд, <i>J</i> = 9,5, 2,9 Гц, 1Н), 3,85 (д, <i>J</i> = 13,1 Гц, 2Н), 3,76 (с, 2Н), 3,56 (д, <i>J</i> = 12,1 Гц, 2Н), 3,33–3,10 (м, 2Н), 3,10–2,94 (м, 5Н), 2,88 (с, 3Н), 2,35–2,23 (м, 4Н), 2,22–2,10 (м, 1Н), 2,10–1,94 (м, 1Н).
51	2'-(2-((5-(1-Этил-1,6- диазаспиро[3.3]гептан-6- ил)пиридин-2-ил)амино)-5- фторпиримидин-4-ил)-5'-метил- 5',6'-дигидро-4'Н- спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2- с]пиридин]-4'-он	--
52	2'-(2-((5-(6-Этил-2,6-диазаспиро [3.3]гептан-2-ил)пиридин-2- ил)амино)-5-фторпиримидин-4- ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро- 4'Н-спиро[циклобутан-1,7'- тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,26 (с, 1Н), 9,84 (с, 1Н), 8,68 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1Н), 7,82 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1Н), 7,60 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1Н), 7,22 (дд, <i>J</i> = 9,1, 3,0 Гц, 1Н), 4,34 (дд, <i>J</i> = 11,6, 6,2 Гц, 2Н), 4,20 (дд, <i>J</i> = 11,8, 5,9 Гц, 2Н), 4,09 (с, 2Н), 4,00 (с, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 3,17 (р, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2Н), 3,04 (с, 3Н), 2,52 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 3Н), 2,33–

Пример	Название соединения	ЯМР
		2,07 (м, 5H), 2,05–1,93 (м, 1H), 1,06 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).
53	2'-(2-((5-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,05 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,66 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 8,01–7,95 (м, 2H), 7,93 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,75–3,69 (м, 3H), 3,55–3,47 (м, 2H), 3,45–3,33 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,35–2,24 (м, 4H), 2,24–2,13 (м, 3H), 2,11–1,96 (м, 3H).
54	2'-(5-Фтор-2-((5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
55	2'-(5-Фтор-2-((5-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,62 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,72 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 7,4, 3,0$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,70–3,59 (м, 2H), 3,42–3,30 (м, 3H), 3,27–3,06 (м, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,88 (д, $J = 4,3$ Гц, 3H), 2,54 (д, $J = 3,0$ Гц, 3H), 2,32–2,07 (м, 8H), 2,04–1,92 (м, 2H).
56	2'-(2-((5-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-	--

Пример	Название соединения	ЯМР
	спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	
57	2'-(5-Фтор-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он	--
58	5-Метил-2-[4-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]спиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он	--
59	5-Метил-2-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он	--
60	2-[5-Хлор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он	--

**Примеры 61–65**

[0507] Примеры 61–65, перечисленные в таблице 9 и таблице 10, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примерах 1 и 2. Все примеры в этих таблицах были получены в виде соли TFA, если не указано иное.

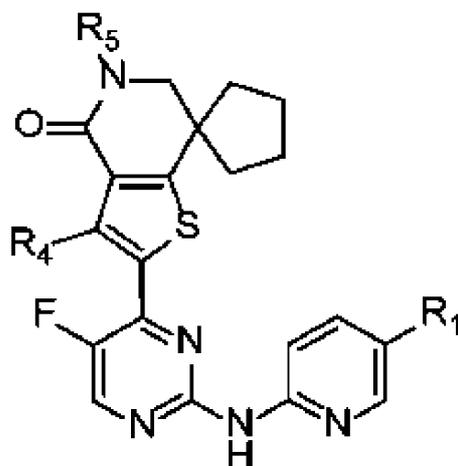


Таблица 9. Примеры 61–65

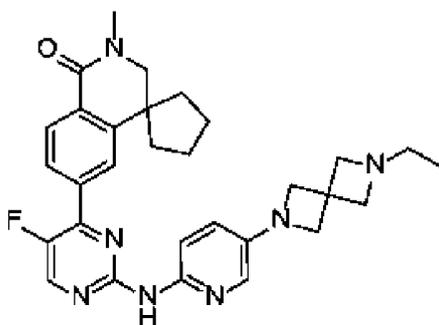
Пример	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
61		H	CD <sub>3</sub>	526,1
62		H	Me	495,1
63		Me	Me	521,1
64		H	Me	534,1
65		H	Me	576,0

Таблица 10. Примеры 61–65

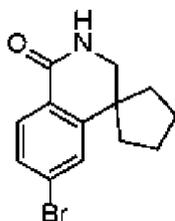
Пример	Название соединения	ЯМР
61	2'-(5-Фтор-2-((5-(6-(метил- <i>d</i> 3)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-(метил- <i>d</i> 3)-5',6'-дигидро-4' <i>H</i> -спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2- <i>c</i> ]пиридин]-4'-он	--
62	2'-(5-Фтор-2-((5-морфолино-пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4' <i>H</i> -спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2- <i>c</i> ]пиридин]-4'-он	--
63	2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4' <i>H</i> -спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2- <i>c</i> ]пиридин]-4'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> 4) δ 8,73 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 8,27–8,23 (м, 2H), 7,65 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 3,68 (д, <i>J</i> = 12,8 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,23–3,14 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,10–3,02 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,68 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 3H), 2,22 (д, <i>J</i> = 14,4 Гц, 2H), 2,10–1,98 (м, 4H), 1,96–1,85 (м, 6H).
64	2-[2-[[5-(1,4-Диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6 <i>H</i> -тиено[3,2- <i>c</i> ]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10,18 (д, <i>J</i> = 52,8 Гц, 1H), 8,66 (д, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> = 3,1 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,58 (дд, <i>J</i> = 9,3, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,73 (т, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 3,55–3,48 (м, 4H), 3,47–3,35 (м, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,30–1,96 (м, 7H), 1,89–1,76 (м, 6H).

Пример	Название соединения	ЯМР
65	2-[5-Фтор-2-[[5-[4-метил-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,06 (с, 1H), 8,67 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 5,39–5,14 (м, 1H), 4,05–3,68 (м, 4H), 3,02 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,15–1,94 (м, 2H), 1,92–1,74 (м, 7H).

**Пример 66. 6'-(2-((5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он**



**[0508] Стадия 1. 6'-Бром-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он**

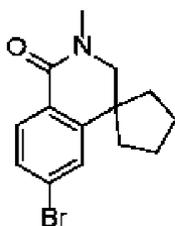


**[0509]** К раствору трифосгена (222 мг, 0,750 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли 1-(3-бромфенил)циклопентанметанамин (0,290 мл, 1,50 ммоль) при 0 °С с последующим медленным добавлением NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (2,0 мл, 1,50 ммоль, 0,75 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Разделяли два слоя. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат разбавляли DCM (15 мл) и добавляли FeCl<sub>3</sub> (243 мг, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым

раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–50% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (80,5 мг, 0,286 ммоль, выход 19,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,37 (д,  $J = 2,7$  Гц, 2H), 2,00–1,71 (м, 8H). Расчетное значение ЖХМС для

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 280,0/282,0$ ; полученное значение: 280,0/282,0.

**[0510]** Стадия 2. 6'-Бром-2'-метил-2',3'-дигидро-1'Н-стиро[циклопентан-1,4'-изохиолин]-1'-он



**[0511]** Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 3. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 294,0, 296,0$ ; полученное значение: 293,9, 295,8.

**[0512]** Стадия 3. 6'-(2-((5-(6-Этил-2,6-дизастиро[3.3]гептан-2-ил)тиридин-2-ил)амино)-5-фтортиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'Н-стиро[циклопентан-1,4'-изохиолин]-1'-он

**[0513]** Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 5 и 10.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,64 (д,  $J = 3,3$  Гц, 1H), 8,07–7,94 (м, 3H), 7,57 (дд,  $J = 9,3, 2,7$  Гц, 1H), 7,42–7,35 (м, 2H), 4,41 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 4,21 (д,  $J = 11,0$  Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,17 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,92–1,73 (м, 8H), 1,13 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 528,3$ ; полученное значение: 528,1.

### Примеры 67–69

**[0514]** Примеры, перечисленные в таблице 11 и таблице 12, синтезированы в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 66. Все примеры в этих таблицах были получены в виде соли TFA, если не указано иное.

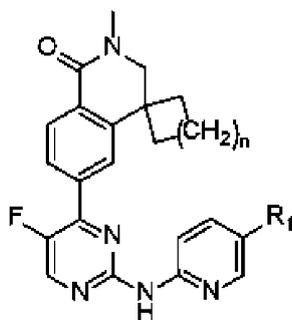


Таблица 11. Примеры 67–69

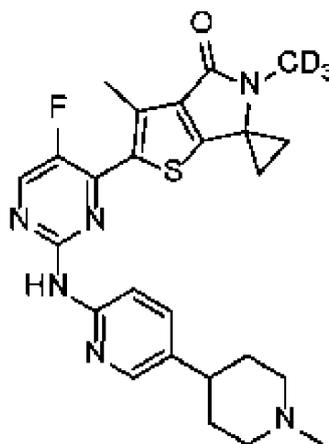
Пример	n	R <sub>1</sub>	ЖХМС [M+H] <sup>+</sup>
67	2		501,2
68	2		530,1
69	1		514,1

Таблица 12. Примеры 67–69

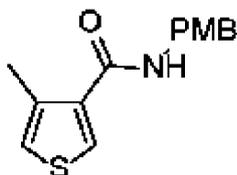
Пример	Название соединения	ЯМР
67	6'-(5-Фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 8,30–8,26 (м, 2H), 8,16–8,09 (м, 3H), 7,68–7,62 (м, 1H), 3,72–3,64 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,24–3,15 (м, 5H), 3,14–3,02 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,23 (д, J = 14,4 Гц, 2H), 2,11–1,98 (м, 3H), 1,96–1,86 (м, 7H).
		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80

68	6'-(2-((5-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1' <i>H</i> -спиро[циклопентан-1,4'-изохинолин]-1'-он	(д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,33–8,27 (м, 2H), 8,17– 8,09 (м, 3H), 7,67–7,62 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,27–3,21 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,17–2,99 (м, 3H), 2,74–2,40 (м, 3H), 2,04–1,88 (м, 9H), 1,36 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H)
69	6'-(2-((5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метил-2',3'-дигидро-1' <i>H</i> -спиро[циклобутан-1,4'-изохинолин]-1'-он	--

**Пример 70. 2'-[5-Фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3'-метил-5'-(тридейтериометил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он**



**[0515] Стадия 1. *N*-[(4-Метоксифенил)метил]-4-метилтиофен-3-карбоксамид**

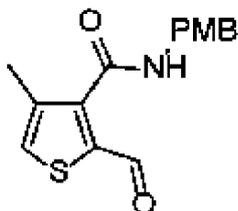


**[0516]** К раствору 4-метил-3-тиофенкарбоновой кислоты (15,0 г, 105 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (13,9 г,

137 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляли по каплям 4-метоксибензиламин (15,9 г, 116 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 1 н HCl (водн.) (100 мл) и экстрагировали с использованием DCM (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле

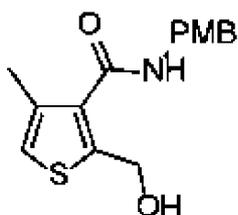
(2–35% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (15,5 г, 59,3 ммоль, выход 56,2%). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 262,1; полученное значение: 262,1.

**[0517]** Стадия 2. 2-Формил-N-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилтиофен-3-карбоксамид



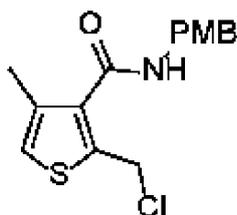
**[0518]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 2. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 290,1; полученное значение: 290,0.

**[0519]** Стадия 3. 2-(Гидроксиметил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилтиофен-3-карбоксамид



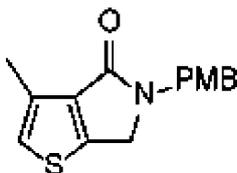
**[0520]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 3. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: m/z = 314,1; полученное значение: 314,0.

**[0521]** Стадия 4. 2-(Хлорметил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-4-метилтиофен-3-карбоксамид



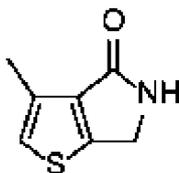
[0522] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 4. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{15}H_{16}NO_2S$   $[M-Cl]^+$ :  $m/z = 274,1$ ; полученное значение: 274,0.

[0523] Стадия 5. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-3-метил-6H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он



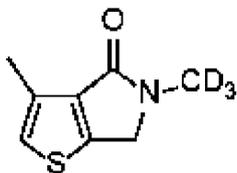
[0524] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 5. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{15}H_{16}NO_2S$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 274,1$ ; полученное значение 274,1.

[0525] Стадия 6. 3-Метил-5,6-дигидротииено[2,3-с]пиррол-4-он



[0526] Раствор 5-[(4-метоксифенил)метил]-3-метил-6H-тиено[2,3-с]пиррол-4-она (1,00 г, 3,66 ммоль) в TFA (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (5–50% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 1,40 ммоль, выход 38,4%). Расчетное значение ЖХМС для  $C_7H_8NOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 154,0$ ; полученное значение: 154,1.

[0527] Стадия 7. 3-Метил-5-(тридейтериометил)-6H-тиено[2,3-с]пиррол-4-он

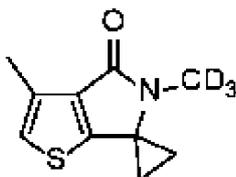


[0528] Смесь 3-метил-5,6-дигидротииено [2,3- с] пиррол-4-она (300 мг, 1,96 ммоль), йодметана- $d_3$  (0,24 мл, 3,9 ммоль) и карбоната цезия (1,40 г, 4,31 ммоль) в DMF (5 мл)

перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь выливали в солевой раствор (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (5–40% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 1,32 ммоль, выход 67,5%). Расчетное значение ЖХМС

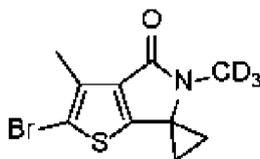
для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>D<sub>3</sub>NOS [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 171,1; полученное значение: 171,2.

**[0529]** Стадия 8. 3'-Метил-5'-(тридейтериометил)стиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он



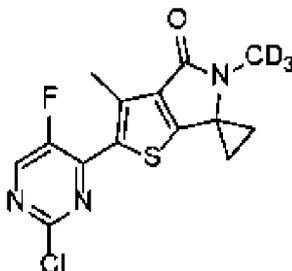
**[0530]** Раствор 3-метил-5-(тридейтериометил)-6*H*-тиено[2,3-с]пиррол-4-она (200 мг, 1,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 10 мин, а затем охлаждали до -78 °С. добавляли по каплям диизопропиламид лития (1,76 мл, 3,52 ммоль, 2,0 М в ТГФ/гептане/этилбензоле). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 мин, а затем добавляли 1-бром-2-хлорэтан (0,29 мл, 3,5 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь опять дегазировали N<sub>2</sub> и охлаждали до -78 °С. Добавляли по каплям дополнительную порцию диизопропиламида лития (1,76 мл, 3,52 ммоль, 2,0 М в ТГФ/гептане/этилбензоле). После перемешивания в течение 20 мин добавляли 1-бром-2-хлорэтан (0,290 мл, 3,52 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в холодный насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (2-35% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (75,1 мг, 0,382 ммоль, выход 32,5%). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>D<sub>3</sub>NOS[M+H]<sup>+</sup>: m/z = 197,1; полученное значение: 197,2.

**[0531]** Стадия 9. 2'-Бром-3'-метил-5'-(тридейтериометил)стиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он



**[0532]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 7. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{10}H_8D_3BrNOS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 275,0, 277,0$ ; полученное значение: 274,9, 276,9.

**[0533]** Стадия 10. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3'-метил-5'-(тридеутериометил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он

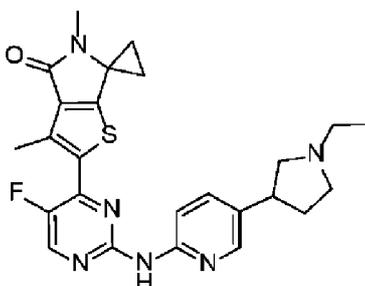


**[0534]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 8. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{14}H_9D_3ClFN_3OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 327,1, 329,1$ ; полученное значение: 326,9, 328,9.

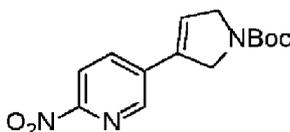
**[0535]** Стадия 11. 2'-[5-Фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3'-метил-5'-(тридеутериометил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он

**[0536]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 9. Его выделяли в виде соли TFA.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,72 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (дд,  $J = 9,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,73–3,62 (м, 2H), 3,27–3,11 (м, 2H), 3,08–3,01 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,76 (д,  $J = 2,5$  Гц, 3H), 2,28–2,18 (м, 2H), 2,10–1,96 (м, 2H), 1,96–1,88 (м, 2H), 1,58–1,49 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{25}H_{25}D_3FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 482,2$ ; полученное значение: 482,2.

**Пример 71.** 2'-[2-[[5-(1-Этилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он

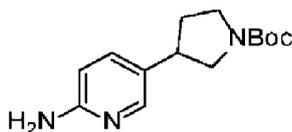


[0537] Стадия 1. *трет-Бутил 3-(6-нитропиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат*



[0538] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 2, стадия 1. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{14}H_{18}N_3O_4$   $[M+H^+]$ :  $m/z = 292,1$ , полученное значение: 292,0.

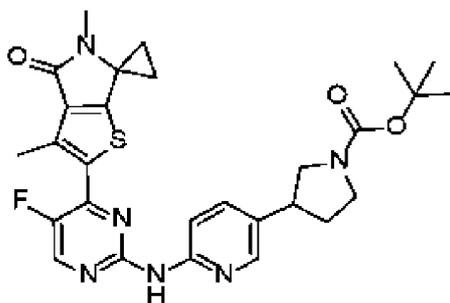
[0539] Стадия 2. *трет-Бутил 3-(6-аминопиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат*



[0540] Смесь *трет-бутил 3-(6-нитропиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата* (1,91 г, 6,52 ммоль) и палладия на угле (200 мг, 0,19 ммоль, 10% масс.) в MeOH (25 мл) и ТГФ (5,0 мл) перемешивали в атмосфере  $H_2$  в течение 24 ч. Смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10–30%, EtOAc/гептаны с 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г, 5,06 ммоль, выход 77,6%). Расчетное значение ЖХМС для

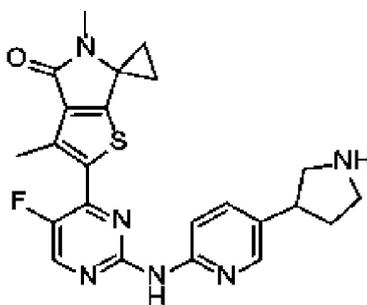
$C_{14}H_{22}N_3O_2$   $[M+H^+]$ :  $m/z = 264,2$ , полученное значение 264,1.

[0541] Стадия 3. *трет-Бутил 3-[6-[[4-(3',5'-диметил-4'-оксостиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-2'-ил)-5-фтортиримидин-2-ил]амино]пиридин-3-ил]пирролидин-1-карбоксилат*



**[0542]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 10. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{28}H_{32}FN_6O_3S$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 551,2$ ; полученное значение: 551,2.

**[0543]** Стадия 4. 2'-[5-Фтор-2-[(5-пирролидин-3-ил-пиридин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он



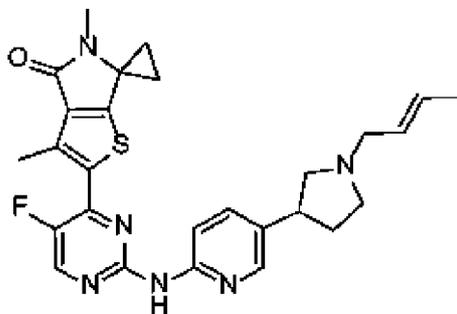
**[0544]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 7, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–40%, MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{23}H_{24}FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 451,2$ ; полученное значение: 451,0.

**[0545]** Стадия 5. 2'-[2-[[5-(1-Этилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он

**[0546]** К раствору 2'-[5-фтор-2-[(5-пирролидин-3-ил-пиридин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он (45,0 мг, 0,0999 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли ацетальдегид (22,0 мг, 0,499 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (63,5 мг, 0,300 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакцию гасили путем добавления насыщ.  $NaHCO_3$  (водн.) (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и экстрагировали DCM (3 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и

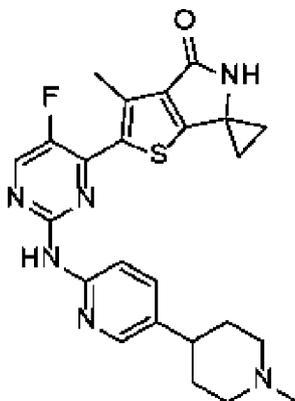
концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–40% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (17,4 мг, 0,0354 ммоль, выход 35,4%) в виде твердого вещества почти белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 8,36–8,28 (м, 2H), 7,73 (д,  $J = 9,6$  Гц, 1H), 4,13–3,61 (м, 5H), 2,87 (с, 3H), 2,77 (д,  $J = 2,4$  Гц, 3H), 2,68–2,51 (м, 2H), 2,39–2,13 (м, 2H), 1,92 (дд,  $J = 8,4, 6,3$  Гц, 2H), 1,53 (дд,  $J = 8,0, 6,0$  Гц, 2H), 1,40 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 479,2$ ; полученное значение: 479,2.

**Пример 72.** (*E*)-2'--(2-((5-(1-(Бут-2-ен-1-ил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-*c*]пиррол]-4'(5'*H*)-он

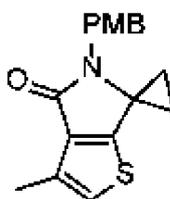


[0547] Указанное в заголовке соединение выделяли в виде побочного продукта при выполнении процедуры, описанной в примере 71, стадия 5. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 505,2; полученное значение: 505,3.

**Пример 73.** 2-[5-Фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3-метилспиро[5*H*-тиено[2,3-*c*]пиррол-6,1'-циклопропан]-4-он

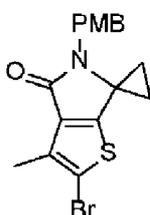


[0548] Стадия 1. 5'-[(4-Метоксифенил)метил]-3'-метилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он



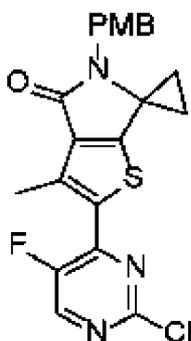
[0549] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадии 1–6. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{17}H_{18}NO_2S$   $[M+H]^+$ : 300,1, полученное значение: 300,1

[0550] Стадия 2. 2'-Бром-5'-[(4-метоксифенил)метил]-3'-метилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он



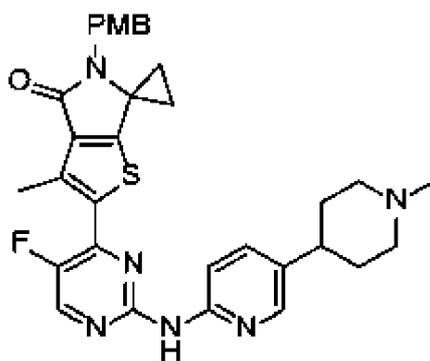
[0551] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 7. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{17}H_{17}BrNO_2S$   $[M+H]^+$ : 378,0, 380,0; полученное значение: 377,9, 379,9

[0552] Стадия 3. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-[(4-метоксифенил)метил]-3'-метилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он



[0553] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 8. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{21}H_{18}ClFN_3O_2S$   $[M+H]^+$ : 430,1, 432,1; полученное значение 430,0, 431,9.

[0554] Стадия 4. 2'-[5-Фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил]амино]тимидин-4-ил]-5'-[(4-метоксифенил)метил]-3'-метилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он

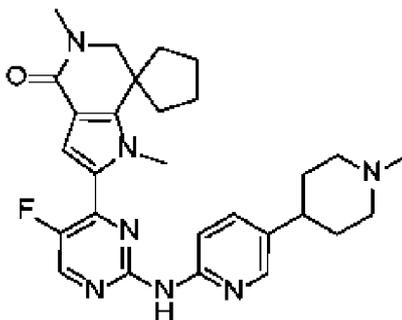


[0555] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 9. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{32}H_{34}FN_6O_2S$   $[M+H]^+$ : 585,2; полученное значение: 585,2.

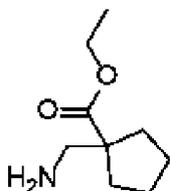
[0556] Стадия 5. 2-[5-Фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3-метилстиро[5H-тиено[2,3-с]пиррол-6,1'-циклопропан]-4-он

[0557] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 70, стадия 6.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 8,33–8,24 (м, 2H), 7,64 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,68 (д,  $J = 12,3$  Гц, 2H), 3,26–3,02 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,76 (д,  $J = 2,4$  Гц, 3H), 2,27–2,17 (м, 2H), 2,14–1,95 (м, 2H), 1,76 (дд,  $J = 9,0, 6,0$  Гц, 2H), 1,61–1,53 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{24}H_{26}FN_6OS$   $[M+H]^+$ : 465,2; полученное значение: 465,1.

**Пример 74. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1',5'-диметил-5',6'-дигидроспиро[циклопентан-1,7'-пирроло[3,2-с]пиридин]-4'(1'H)-он**

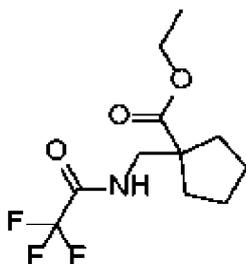


[0558] Стадия 1. Этил-1-(аминометил)циклопентан-1-карбоксилат



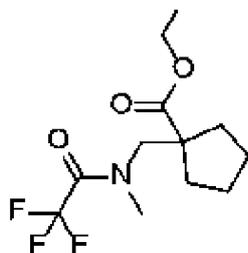
**[0559]** К раствору этил-1-цианоциклопентан-1-карбоксилата (10,0 г, 59,8 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли никель Ренея (1,43 г, 24,3 ммоль; суспензия в воде; Aldrich, 221678). Смесь перемешивали в атмосфере  $H_2$  при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в DCM, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (7,30 г, 42,6 ммоль, выход 71,0%) в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,13 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,09–1,97 (м, 2H), 1,86 (с, 2H), 1,74–1,43 (м, 6H), 1,24 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).  $R_f = 0,2$  (10% MeOH/DCM, нингидриновое окрашивание).

**[0560]** Стадия 2. Этил-1-((2,2,2-трифторацетиламино)метил)циклопентан-1-карбоксилат



**[0561]** К раствору этил-1-(аминометил)циклопентан-1-карбоксилата (2,01 г, 11,7 ммоль) в этилтрифторацетате (20,0 мл, 168 ммоль) добавляли триэтиламин (2,44 мл, 17,5 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (водн.) (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,12 г, 11,7 ммоль) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.  $R_f = 0,1$  (30% EtOAc/гексаны).

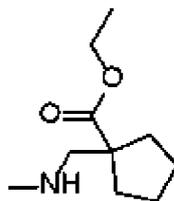
**[0562]** Стадия 3. Этил-1-((2,2,2-трифтор-N-метилацетиламино)метил)циклопентан-1-карбоксилат



**[0563]** К раствору этил-1-[[2,2,2-трифторацетил)амино]метил]циклопентан-1-карбоксилат (2,40 г, 8,98 ммоль) в THF (30 мл) при 0 °С добавляли гидрид натрия (1,08 г, 26,9 ммоль, 60% масс. дисперсия в минеральном масле), а затем йодметан (1,68 мл, 26,9 ммоль).

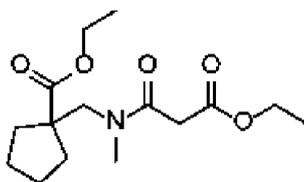
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили с использованием насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,53 г, 8,98 ммоль) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 282,1; полученное значение 282,0.

**[0564]** Стадия 4. *Этил-1-((метиламино)метил)циклопентан-1-карбоксилат*



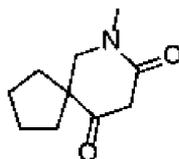
**[0565]** К суспензии этил-1-[[метил-(2,2,2-трифторацетил)амино]метил]циклопентан-1-карбоксилата (2,00 г, 7,10 ммоль) в метаноле (15 мл) и воде (7,5 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,51 г, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью CHCl<sub>3</sub> (20 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–30% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (558 мг, 3,01 ммоль, выход 42,0% из трех стадий) в виде бесцветного масла. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 186,1; полученное значение 185,9.

**[0566]** Стадия 5. *Этил-1-((3-этокси-N-метил-3-оксопропанамидо)метил)циклопентан-1-карбоксилат*



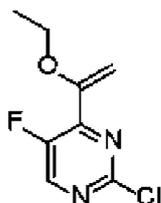
**[0567]** К раствору этил-1-((метиламино) метил)циклопентан-1-карбоксилата (256,8 мг, 1,386 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли этил-3-хлор-3-оксопропаноат (288 мкл, 2,25 ммоль). Затем колбу охлаждали до 0 °С и добавляли по каплям триэтиламин (0,63 мл, 4,5 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (2 мл) и экстрагировали DCM (2 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0–65% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (286 мг, 0,956 ммоль, выход 69%) в виде светло-зеленого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,25–4,11 (м, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,12–1,94 (м, 2H), 1,77–1,56 (м, 6H), 1,32–1,23 (м, 6H).

**[0568]** Стадия 6. 7-Метил-7-азастиро[4.5]декан-8,10-дион



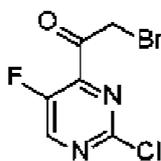
**[0569]** К раствору этил-1-((3-этокси-N-метил-3-оксопропанамидо)метил)циклопентан-1-карбоксилата (621 мг, 2,07 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли этоксид натрия (1,26 мл, 3,26 ммоль, 20% масс. в этаноле). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли H<sub>2</sub>O (10 мл). Водный слой удаляли, а органический слой экстрагировали с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл × 2). Объединенные водные слои подкислили 4 н. HCl (водн.) до pH < 1 и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворили в MeCN, содержащем 2% H<sub>2</sub>O (6 мл), и перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Растворитель выпаривали, и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0–20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 1,99 ммоль, выход 96,1%) в виде почти белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: m/z = 181,1; полученное значение 181,1.

**[0570]** Стадия 7. 2-Хлор-4-(1-этоксиэтинил)-5-фторпиримидин



**[0571]** К раствору трибутил(1-этоксивинил)олова (1,34 мл, 3,97 ммоль) и 2,6-дихлор-5-фторрацила (553 мг, 3,31 ммоль) в толуоле (6,00 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (194 мг, 0,265 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. К смеси добавляли KF (1,00 г, 17,2 ммоль) и перемешивали ее при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду (10 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь фильтровали и разделяли две фазы. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0%–10% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (268 мг, 1,32 ммоль, выход 39,9%). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup> : m/z = 202,0; полученное значение 202,1.

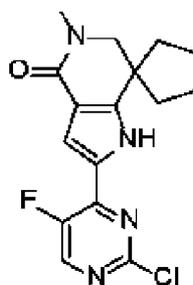
**[0572]** Стадия 8. 2-Бром-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)этан-1-он



**[0573]** К раствору 2-хлор-4-(1-этоксиэтиленил)-5-фторпиримидина (1,94 г, 9,59 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (6 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,71 г, 9,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли гексан (8 мл) и EtOAc (8 мл), а затем H<sub>2</sub>O (6 мл). Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0%–45%, EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (2,40 г, 9,47 ммоль, выход 98,7%). Расчетное значение ЖХМС для

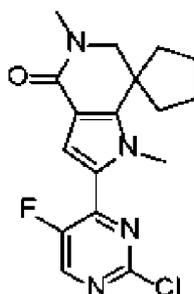
C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrClFN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> : m/z = 251,9, 253,9; полученное значение 252,0, 254,0.

**[0574]** Стадия 9. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидростиро[циклопентан-1,7'-пирроло[3,2-с]тиридин]-4'(1'H)-он



**[0575]** К раствору 7-метил-7-азаспиро[4.5]декан-8,10-дион (105 мг, 0,579 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли 2-бром-1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)этан-1-он (3,29 мл, 0,582 ммоль, 1,77 М в этаноле), а затем  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (59,7 мг, 0,775 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали неочищенный остаток с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–55% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 0,14 ммоль, выход 24%). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClFN}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 335,1$ ; полученное значение 334,9.

**[0576]** Стадия 10. 2'-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1',5'-диметил-5',6'-дигидроспиро[циклопентан-1,7'-пирроло[3,2-с]тиридин]-4'(1'H)-он

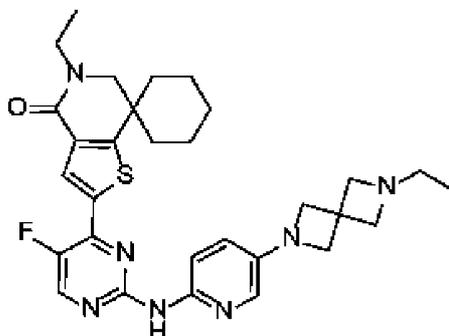


**[0577]** К раствору 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилспиро[1,6-дигидропирроло[3,2-с]пиримидин-7,1'-циклопентан]-4-она (41,9 мг, 0,125 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (87 мг, 0,63 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли диметилсульфат (118 мкл, 1,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К смеси добавляли дополнительную порцию диметилсульфата (118 мкл, 1,25 ммоль) и перемешивали ее в течение еще 2 д. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (10–70% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения (32,5 мг, 0,0932 ммоль, выход 74,6%) в виде бесцветного твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 349,1$ ; полученное значение 348,9.

**[0578]** Стадия 10. 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилтиперидин-4-ил)тиридин-2-ил)амино)тимидин-4-ил)-1',5'-диметил-5',6'-дигидростиро[циклопентан-1,7'-тироло[3,2-с]пиридин]-4'(1'Н)-он

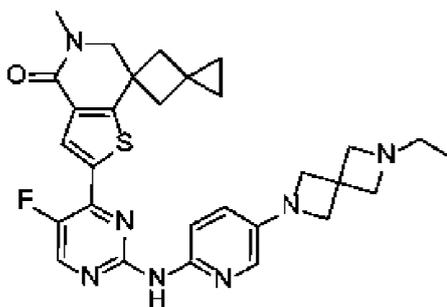
**[0579]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 10. Соединение было выделено в виде соли ТФА. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,58 (д, *J* = 3,6 Гц, 1Н), 8,25–8,17 (м, 2Н), 7,66 (д, *J* = 8,8 Гц, 1Н), 7,40 (д, *J* = 4,0 Гц, 1Н), 4,05 (с, 3Н), 3,71–3,64 (м, 2Н), 3,41 (с, 2Н), 3,23–3,14 (м, 2Н), 3,06 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 2,27–2,18 (м, 2Н), 2,16–2,09 (м, 2Н), 2,08–1,82 (м, 9Н). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 504,3; полученное значение 504,2.

**Пример 75.** 5'-Этил-2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

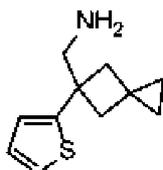


**[0580]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 1–10. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>FN<sub>7</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 562,3; полученное значение: 562,1.

**Пример 76.** 2''-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5''-метил-5'',6''-дигидро-4''Н-диспиро[циклопропан-1,1'-циклобутан-3',7''-тиено[3,2-с]пиридин]-4''-он



**[0581]** Стадия 1. (5-(Тиофен-2-ил)спиро[2,3]гексан-5-ил)метанамин

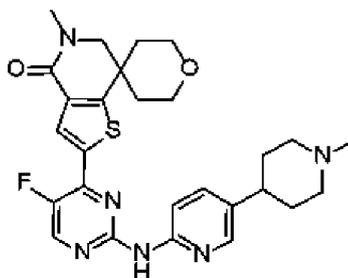


**[0582]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 28, стадии 4–5, но с заменой на стадии 4 1,1-бис(бромметил)циклопропана на 1,2-дибромэтан. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{11}H_{16}NS$   $[M+H]^+$ : 194,1; полученное значение: 194,2.

**[0583]** Стадия 2. 2''-(2-((5-(6-Этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)тиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5''-метил-5'',6''-дигидро-4''H-дистиро[циклопропан-1,1'-циклобутан-3',7''-тиено[3,2-с]тиридин]-4''-он

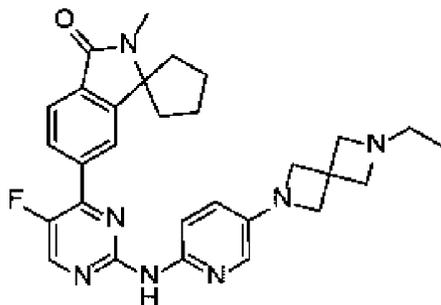
**[0584]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,56 (д,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J = 9,5, 2,8$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,40 (д,  $J = 11,2$  Гц, 2H), 4,26–4,13 (м, 4H), 4,08 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,17 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,44 (д,  $J = 12,8$  Гц, 2H), 2,32 (д,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 1,13 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 0,54 (с, 4H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{29}H_{33}FN_7OS$   $[M+H]^+$ : 546,2; полученное значение: 546,1.

**Пример 77.** 2'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-2,3,5,5',6,6'-гексагидро-4'H-спиро[пиран-4,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

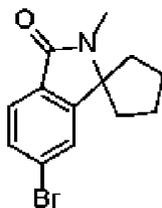


**[0585]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 28, стадии 6–11, но с заменой на стадии 6 (4-(тиофен-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина (CombiBlock, QJ-3597) на (1-(4-метилтиофен-2-ил)циклопропил)метанамин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J = 1,8$  Гц, 2H), 8,15 (дд,  $J = 8,9, 2,4$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,97–3,89 (м, 2H), 3,88–3,80 (м, 4H), 3,73–3,64 (м, 2H), 3,26–3,20 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,10–3,03 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,29–2,20 (м, 2H), 2,08–1,89 (м, 6H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 523,2; полученное значение: 523,1.

**Пример 78. 6'-(2-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метилспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он**



**[0586]** Стадия 1. 6'-Бром-2'-метилспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он



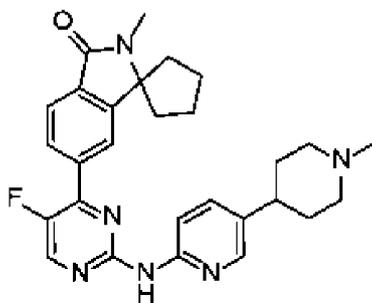
**[0587]** Гидрид натрия (80,0 мг, 2,00 ммоль, 60% масс. дисперсия в минеральном масле) и 5-бром-2,3-дигидро-2-метил-1H-изоиндол-1-он (90,4 мг, 0,400 ммоль) суспендировали в безводном ТГФ (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 1,4-дийодбутан (0,260 мл, 2,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в

течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0–30%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, 0,286 ммоль, выход 71,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,60–7,54 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,15–1,88 (м, 8H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 280,0/282,0$ ; полученное значение: 279,9/281,9.

**[0588]** Стадия 2. 6'-(2-((5-(6-Этил-2,6-дизаапиридин-2-ил)тиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-2'-метилспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он

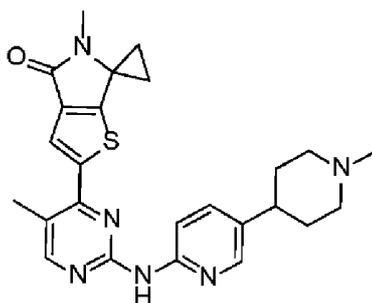
**[0589]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 5 и 10.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,66 (д,  $J = 3,2$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J = 9,4, 2,8$  Гц, 1H), 7,43–7,31 (м, 2H), 4,41 (д,  $J = 11,3$  Гц, 2H), 4,21 (д,  $J = 10,9$  Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,17 (к,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,23–1,78 (м, 8H), 1,13 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 514,3$ ; полученное значение: 514,1.

**Пример 79. 6'-(5-Фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2'-метилспиро[циклопентан-1,1'-изоиндолин]-3'-он**

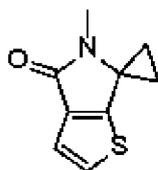


**[0590]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 78, стадии 1–2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 8,23–8,12 (м, 4H), 7,81 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J = 9,4$  Гц, 1H), 3,58 (д,  $J = 12,4$  Гц, 2H), 3,10 (т,  $J = 12,6$  Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 3,01–2,92 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,21–1,83 (м, 12H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 487,3$ ; полученное значение: 487,1.

**Пример 80. 5'-Метил-2'-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он**

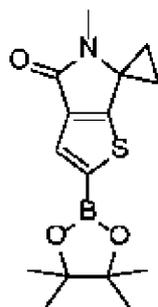


**[0591]** Стадия 1. 5'-Метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он



**[0592]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадии 1–6. Расчетное значение ЖХМС для  $C_9H_{10}NOS$   $[M+H]^+$ : 180,1; полученное значение: 180,0.

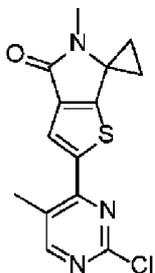
**[0593]** Стадия 2. 5'-Метил-2'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он



**[0594]** К раствору 5'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-она (94,0 мг, 0,520 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,210 мл, 1,05 ммоль) в ТГФ (1,7 мл) при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  медленно добавляли диизопропиламид лития (0,79 мл, 1,57 ммоль, 2,0 М в ТГФ/гептан/этилбензоле) в течение 15 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин, добавляли насыщ.  $NH_4Cl$  (водн.) (10 мл) и экстрагировали смесь с помощью EtOAc (5 мл). Получили указанное в заголовке соединение. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{15}H_{21}BNO_3S$   $[M+H]^+$ : 306,1; полученное значение: 306,0. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали с помощью смеси 1 : 3 изопропанол/хлороформ (5 мл  $\times$  4). Объединенные органические слои

концентрировали с получением темного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

**[0595]** Стадия 3. 2'-(2-Хлор-5-метилтиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он

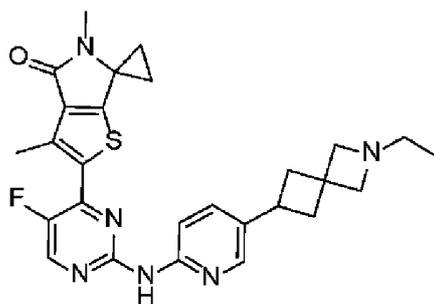


**[0596]** Смесь 5'-метил-2'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он из стадии 2, 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (из стадии 2),  $K_3PO_4$  (334 мг, 1,58 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (38,4 мг, 0,0525 ммоль), 1,4-диоксана (4 мл), и воды (1 мл) барботировали  $N_2$  в течение 10 мин. Затем реакционный сосуд закрыли и реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–40%,  $EtOAc$ /гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (17,0 мг, 0,0556 ммоль, выход 10,7% из 2 стадий). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{14}H_{13}ClN_3OS[M+H]^+$ : 306,0, 308,0; полученное значение: 306,1, 308,1.

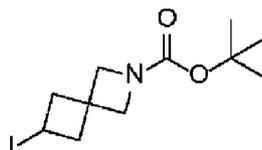
**[0597]** Стадия 4. 5'-Метил-2'-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил)амино)тиримидин-4-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он

**[0598]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 9. Его выделяли в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{25}H_{29}N_6OS[M+H]^+$ : 461,2; полученное значение: 461,2.

**Пример 81.** 2'-(2-((5-(2-Этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он

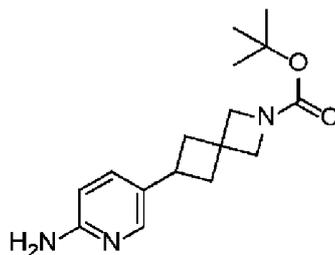


[0599] Стадия 1. *трет-Бутил 6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат*



[0600] В колбу загружали трет-бутил-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (2,55 г, 12,0 ммоль), имидазол (2,44 г, 35,9 ммоль), трифенилфосфин (6,27 г, 23,9 ммоль), и йод (4,55 г, 17,9 ммоль). Затем добавляли толуол (40 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали H<sub>2</sub>O (40 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением бесцветного твердого вещества. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% EtOAc/гептанов) с получением указанного в заголовке соединения (3,55 г, 10,9 ммоль, выход 91,8%) в виде бесцветного твердого вещества. R<sub>f</sub> = 0,7 (20% EtOAc/гексан).

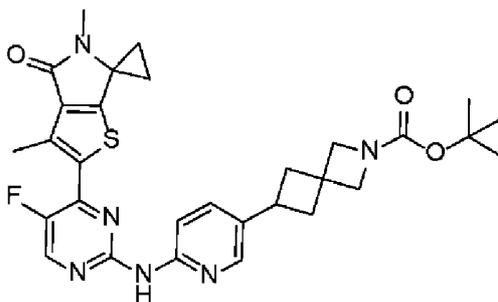
[0601] Стадия 2. *трет-Бутил 6-(6-аминотиридин-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат*



[0602] В колбу загружали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (82,1 мг, 0,373 ммоль), трет-бутил 6-йод-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (120,5 мг, 0,3729 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27,3 мг, 0,0373 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (237,4 мг, 1,119 ммоль). Затем добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и воду (1 мл). Смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь концентрировали и разделяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Затем двухфазную смесь фильтровали через шприцевой фильтр. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью

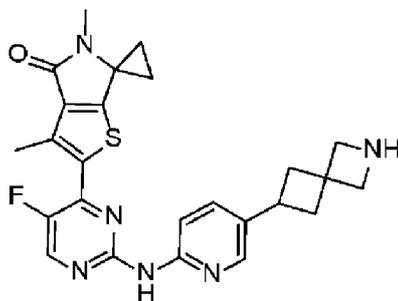
DCM (10 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (40,1 мг, 0,138 ммоль, выход 37,0%). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 290,2; полученное значение: 290,0.

**[0603]** Стадия 3. *трет-Бутил 6-(6-((4-(3',5'-диметил-4'-оксо-4',5'-дигидростиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-2'-ил)-5-фтортиримидин-2-ил)амино)тиридин-3-ил)-2-азастиро[3.3]гептан-2-карбоксилат*



**[0604]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 6, стадия 9. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 577,2; полученное значение: 577,5.

**[0605]** Стадия 4. *2'-(2-((5-(2-Азастиро[3.3]гептан-6-ил)тиридин-2-ил)амино)-5-фтортиримидин-4-ил)-3',5'-диметилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он*



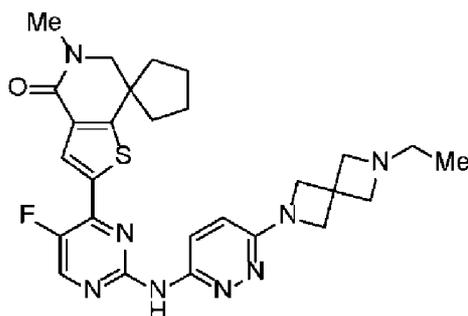
**[0606]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 7. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>6</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 477,2; полученное значение: 477,2.

**[0607]** Стадия 5. *2'-(2-((5-(2-Этил-2-азастиро[3.3]гептан-6-ил)тиридин-2-ил)амино)-5-фтортиримидин-4-ил)-3',5'-диметилстиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он*

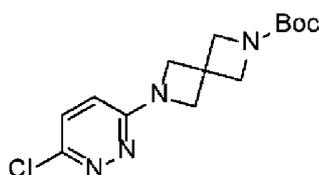
**[0608]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 8. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,73 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 8,28 (дд, *J* = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 8,20–8,15 (м, 1H), 7,60 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,46

(дд,  $J = 10,8, 2,5$  Гц, 1H), 4,21 (д,  $J = 10,5, 2$ H), 4,03 (д,  $J = 10,8$  Гц, 1H), 3,62 (р,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 3,24 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,84–2,80 (м, 1H), 2,77 (д,  $J = 2,4$  Гц, 3H), 2,74–2,66 (м, 1H), 2,60–2,43 (м, 2H), 1,92 (дд,  $J = 8,7, 6,0$  Гц, 2H), 1,54 (д,  $J = 8,4, 6,0$  Гц, 2H), 1,21 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{27}H_{30}FN_6OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 505,2$ ; полученное значение: 505,0.

**Пример 82.** 2-[2-[[6-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-ил]амино]-5-фторпириимидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он

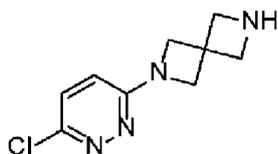


**[0609]** Стадия 1. трет-Бутил 6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



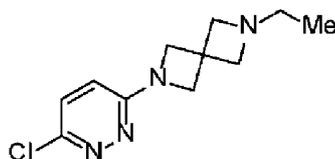
**[0610]** К раствору 3,6-дихлорпиридазина (500 мг, 3,36 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (665 мг, 3,36 ммоль),  $K_3PO_4$  (2,14 г, 10,1 ммоль) и XPhos Pd G2 (264 мг, 0,340 ммоль, CAS 1310584-14-5). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10–90% EtOAc/гептаны) с получением указанного в заголовке соединения (545 мг, 1,75 ммоль, выход 52,3%). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{14}H_{20}ClN_4O_2$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 311,1, 313,1$ ; полученное значение 311,1, 313,0.

**[0611]** Стадия 2. 2-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



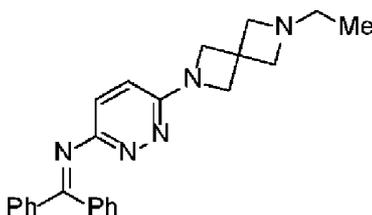
**[0612]** К раствору трет-бутил-6-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (545 мг, 1,75 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5,0 мл, 65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и неочищенный материал, который содержал указанное в заголовке соединение, перенесли далее без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $C_9H_{11}ClN_4$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 211,1$ ; полученное значение 211,1.

**[0613]** Стадия 3. 2-(6-Хлорпиридазин-3-ил)-6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан



**[0614]** К раствору 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (350 мг, 1,66 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли триэтиламин (0,462 мл, 3,32 ммоль), ацетальдегид (366 мг, 8,31 ммоль), уксусную кислоту (100 мг, 1,66 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,04 г, 16,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь с помощью этилацетата (5 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 1,26 ммоль, выход 75,6%). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{11}H_{16}ClN_4$   $[M]^+$ :  $m/z = 239,1$ ; полученное значение 239,1.

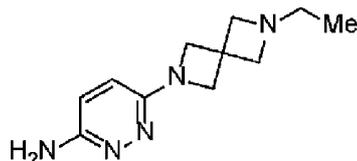
**[0615]** Стадия 4. N-[6-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-ил]-1,1-дифенилметанимин



**[0616]** К раствору 2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана (360 мг, 1,51 ммоль) в толуоле (7,2 мл) добавляли бензофенонимин (410 мг, 2,26 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (51,4 мг, 0,151 ммоль), *rac*-BINAP (141 мг, 0,231 ммоль, CAS 98327-87-8) и трет-бутоксид натрия (435 мг, 4,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и разбавляли последовательно водой (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20–100% EtOAc/гептаны, затем 0%–30% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 0,548 ммоль, выход 36,3%) в виде белого твердого вещества. Расчетное значение ЖХМС для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 384,2; полученное значение: 384,2.

**[0617]** Стадия 5. 6-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-амин



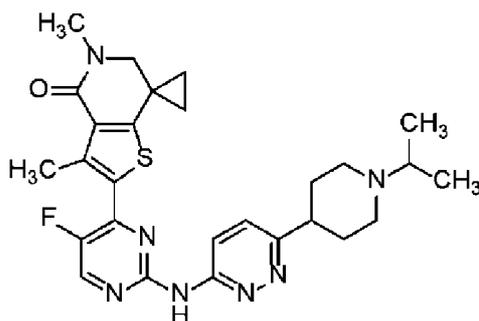
**[0618]** К раствору *N*-[6-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-ил]-1,1-дифенилметанимин (1,38 г, 3,60 ммоль) в DCM (15 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (15,0 мл, 196 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем выпаривали совместно с толуолом. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (0%–60% MeCN/0,1% TFA (водн.)). Материал концентрировали, а затем разделяли между 10 мл 1 : 3 изопропилового спирта/CHCl<sub>3</sub> и 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой удаляли, а водный слой экстрагировали с помощью 1 : 3 изопропилового спирта/CHCl<sub>3</sub> (10 мл × 5). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (0%–40% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,912 ммоль, выход 25,3%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,91 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,44 (с, 4H), 2,53 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 0,99 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z = 220,2; полученное значение: 220,1.

**[0619]** Стадия 6. 2-[2-[[6-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он

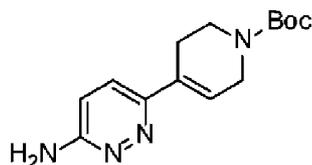
**[0620]** К барботированному раствору 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-она (50,0 мг, 0,142 ммоль), 6-(6-этил-2,6-

диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-амин (37,4 мг, 0,171 ммоль) и трехосновного фосфата калия (90,5 мг, 0,426 ммоль) в 1,4-диоксане (4,75 мл) добавляли XPhos Pd G2 (11,2 мг, 0,0142 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 100 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, разбавляли MeCN и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (11–31% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка соли TFA (21,7 мг, 0,0245 ммоль, выход 17,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,99 (с, 1H), 8,70 (д, *J* = 3,1 Гц, 1H), 8,19 (д, *J* = 9,7 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,50–4,31 (м, 6H), 4,25 (дд, *J* = 11,2, 6,5 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,18 (п, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,06–1,94 (м, 2H), 1,90–1,75 (м, 6H), 1,07 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>8</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 535,2; полученное значение: 535,1.

**Пример 83. 2'-(5-Фтор-2-((6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'*H*-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он**



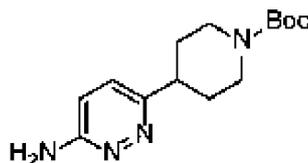
**[0621]** Стадия 1. трет-Бутил 4-(6-аминотиридазин-3-ил)-3,6-дигидротиридин-1(2H)-карбоксилат



**[0622]** Сложный пинаколовый эфир *N*-бок-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (2,63 г, 8,49 ммоль), 6-хлорпиридазин-3-амин (1,00 г, 7,72 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4,92 г, 23,2 ммоль) и [1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,565 г, 0,772 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (15,0 мл) и воде (5,00 мл). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и разбавляли водой (30,0 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30,0 мл × 3). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал суспендировали в DCM (20,0 мл), и собирали фильтрацией твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 5,97 ммоль, выход 77,4%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 6,73 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,12 (к,  $J = 3,1$  Гц, 2H), 3,64 (т,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).

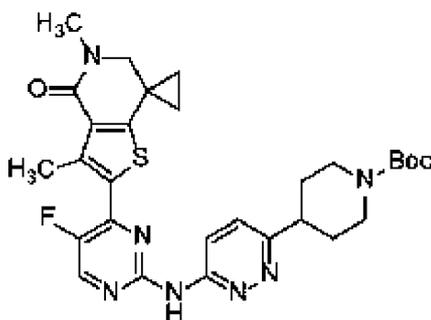
**[0623]** Стадия 2. трет-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



**[0624]** трет-Бутил 4-(6-аминопиридазин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,60 г, 5,79 ммоль) растворили в MeOH (30,0 мл). Последовательно добавляли палладий на углеродном носителе (0,800 г, 0,751 ммоль, 10% масс.) и уксусную кислоту (2,00 мл, 34,8 ммоль). Реакционный сосуд загерметизировали в шейкере Парра, и загрузили в сосуд  $\text{H}_2$  (60 ф./кв. дюйм). Реакционную смесь встряхивали в течение ночи.

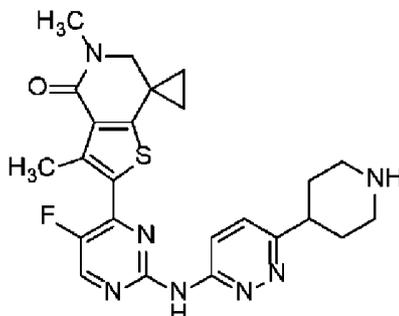
Атмосферу  $\text{H}_2$  удаляли, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (50–100% EtOAc в гептанах, затем 0–30% MeOH в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 2,19 ммоль, выход 37,8%). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 279,2$ ; полученное значение: 279,0.

**[0625]** Стадия 3. трет-Бутил 4-(6-((4-(3',5'-диметил-4'-оксо-5',6'-дигидро-4'H-стиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-c]пиридин]-2'-ил)-5-фтортиримидин-2-ил)амино)пиридазин-3-ил)пиперидине-1-карбоксилат



[0626] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, стадия 10. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{29}H_{35}FN_7O_3S$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 580,2$ ; полученное значение: 580,1.

[0627] Стадия 4. 2'-(5-Фтор-2-((6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

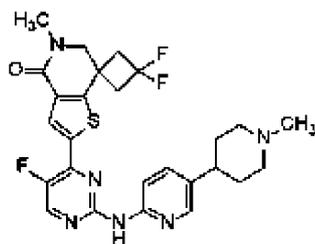


[0628] Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием процедуры, аналогичной описанной в примере 1, стадия 7. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{24}H_{27}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 480,2$ ; полученное значение: 480,1.

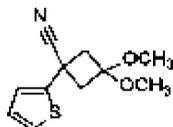
[0629] Стадия 5. 2'-(5-Фтор-2-((6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

[0630] Карбонат калия (120 мг, 0,85 ммоль) и 2-йодпропан (26 мкл, 0,26 ммоль) добавляли к раствору 2'-(5-фтор-2-((6-(пиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-она (100 мг, 0,21 ммоль) в DMF (1,10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (14–34% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (3,9 мг, 0,0046 ммоль, выход 2,20%). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{27}H_{33}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 522,2$ ; полученное значение: 522,1.

**Пример 84. 3,3-Дифтор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он**

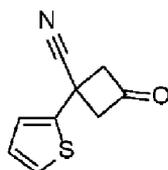


[0631] Стадия 1. 3,3-Диметокси-1-(тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрил



[0632] Гидрид натрия (1,62 мг, 40,6 ммоль, 60% масс. дисперсия в минеральном масле) и 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан (4,68 г, 17,9 ммоль) добавляли к раствору 2-тиофенацетонитрила (2,00 г, 16,2 ммоль) в DMF (40,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 18 ч. Реакцию гасили водой (50,0 мл), и реакционную смесь разбавляли EtOAc (50,0 мл). Две фазы разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50,0 мл × 2). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–40% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (2,90 г, 13,0 ммоль, выход 80,0%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (дд, *J* = 5,1, 1,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 3,6, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (дд, *J* = 5,1, 3,6 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,17–3,14 (м, 1H), 3,13–3,10 (м, 1H), 2,79–2,76 (м, 1H), 2,75–2,72 (м, 1H).

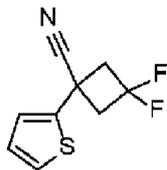
[0633] Стадия 2. 3,3-Диметокси-1-(тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрил



[0634] Хлористоводородную кислоту (водн.) (0,832 мл, 9,99 ммоль, 12 М) добавляли к раствору 3,3-диметокси-1-(тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрила (446 мг, 2,0 ммоль) в 1 : 1 смеси ацетоне/вода (6,60 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 75 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (10,0 мл) и DCM (10,0 мл). Две фазы разделяли, и водный фазу экстрагировали с помощью DCM (10,0 мл × 2). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения (350 мг,

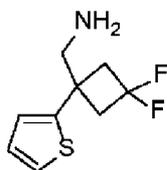
1,97 ммоль, выход 98,9%) в виде серого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (дд,  $J = 5,1$ , 1,2 Гц, 1H), 7,19 (дд,  $J = 3,6$ , 1,2 Гц, 1H), 7,03 (дд,  $J = 5,1$ , 3,6 Гц, 1H), 4,16–4,10 (м, 1H), 4,10–4,05 (м, 1H), 3,80–3,75 (м, 1H), 3,75–3,70 (м, 1H).

**[0635]** Стадия 3. 3,3-Дифтор-1-(тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрил



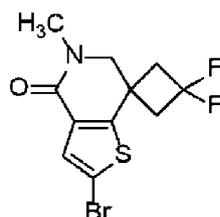
**[0636]** Трифторид диэтиламиносеры (0,650 мл, 4,93 ммоль) добавляли к раствору 3,3-диметокси-1-(тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрила (349 мг, 1,97 ммоль) в DCM (10,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) (20,0 мл) и разбавляли DCM (10,0 мл). Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (10,0 мл  $\times$  2). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (313 мг, 1,57 ммоль, выход 79,8%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (д,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J = 3,7$  Гц, 1H), 7,02 (дд,  $J = 5,2$ , 3,6 Гц, 1H), 3,63–3,46 (м, 2H), 3,33–3,15 (м, 2H).

**[0637]** Стадия 5. (3,3-Дифтор-1-(тиофен-2-ил)циклобутил)метанамин



**[0638]** Алюмогидрид лития (62,6 мг, 1,65 ммоль) добавляли к раствору 3,3-дифтор-1-(тиофен-2-ил)циклобутан-1-карбонитрила (313 мг, 1,57 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин реакцию гасили последовательным добавлением воды (0,070 мл) и 1 н. NaOH (водн.) (0,280 мл). Суспензию разбавляли EtOAc и высушивали над сульфатом натрия. Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток, содержащий указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, использовали без дополнительной очистки. Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 204,1$ ; полученное значение 203,9.

**[0639]** Стадия 6. 2'-Бром-3,3-дифтор-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



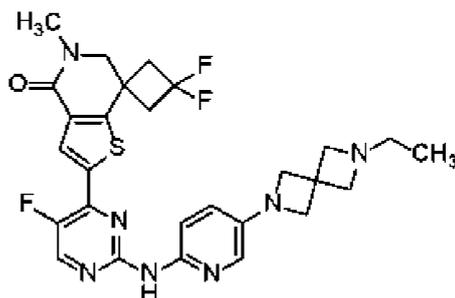
**[0640]** Указанное в заголовке соединение синтезируют с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 1–4. Его выделяли в виде основного компонента смеси.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (с, 1H), 3,66 (д,  $J = 1,3$  Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,92–2,73 (м, 4H). Расчетное значение ЖХМС для

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrF}_2\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 322,0, 324,0$ ; полученное значение: 321,8, 323,7.

**[0641]** Стадия 7. 3,3-Дифтор-2'-((5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)тиридин-2-ил)амино)тимидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

**[0642]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадии 5 и 10. Его выделяли в виде соли TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,23 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,73 (д,  $J = 3,1$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,72 (дд,  $J = 8,7, 2,5$  Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,54 (д,  $J = 12,0$  Гц, 2H), 3,24–3,05 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,99–2,88 (м, 3H), 2,83 (д,  $J = 4,7$  Гц, 3H), 2,14–2,00 (м, 2H), 1,94–1,73 (м, 2H). Расчетное значение ЖХМС для  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z = 529,2$ ; полученное значение: 529,0.

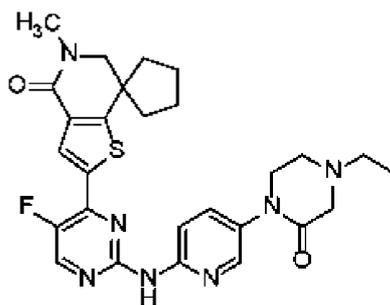
**Пример 85.** 2'-((5-(6-Этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиперидин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3,3-дифтор-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он



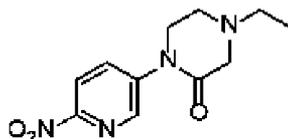
**[0643]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 84. Его выделяли в виде соли TFA.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,90 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 8,65 (д, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, *J* = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 4,35 (дд, *J* = 11,4, 6,3 Гц, 2H), 4,21 (дд, *J* = 11,6, 6,0 Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,24–3,09 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 3,00–2,85 (м, 2H), 1,07 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H). Расчетное значение ЖХМС для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 556,2; полученное значение: 556,0.

**Пример 86. 2-[2-[[5-(4-Этил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он**



**[0644]** Стадия 1. 4-Этил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-2-он

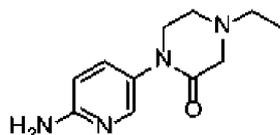


**[0645]** Раствор 5-бром-2-нитропиридина (1050 мг, 5,16 ммоль), 4-этил-2-пиперазинона гидрохлорида (850 мг, 5,16 ммоль) и карбоната цезия (3360 мг, 10,3 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) барботировали N<sub>2</sub> в течение 20 мин. Добавляли трис(дибензилиденацетон) дипалладий(0) (88,0 мг, 0,258 ммоль) и 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино) ксантен (257 мг, 0,444 ммоль) и барботировали через раствор N<sub>2</sub> в течение еще 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 105 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и EtOAc (40 мл) и фильтровали через целит. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0–20% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения (992 г, 3,96 ммоль, выход 76,8%) в виде оранжевого твердого вещества.

Расчетное значение ЖХМС для

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* = 251,1; полученное значение: 251,0.

[0646] Стадия 2. 1-(6-Аминотиридин-3-ил)-4-этилпиперазин-2-он



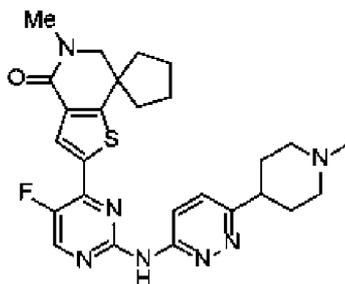
[0647] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 1, стадия 9. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{11}H_{17}N_4O$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 221,1$ ; полученное значение 221,0.

[0648] Стадия 3. 2-[2-[[5-(4-Этил-2-оксопиперазин-1-ил)тиридин-2-ил]амино]-5-фтортиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он

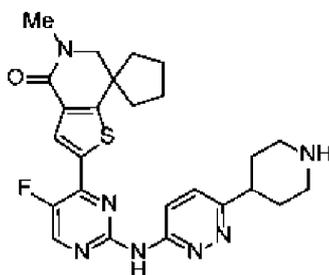
[0649] Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 1, стадия 10, и выделяли в виде соли TFA. Расчетное значение ЖХМС для

$C_{27}H_{31}FN_7O_2S$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 536,2$ ; полученное значение 536,1.

**Пример 87. 2-[5-Фтор-2-[[6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он**



[0650] Стадия 1. 2-[5-Фтор-2-[[6-пиперидин-4-ил-тиридазин-3-ил]амино]тиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он



**[0651]** Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью процедур, аналогичных описанным в примере 83, стадии 1–4. Расчетное значение ЖХМС для  $C_{25}H_{29}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 494,2$ ; полученное значение 494,0.

**[0652]** Стадия 2. 2-[5-Фтор-2-[[6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он

**[0653]** К раствору 2-[5-фтор-2-[[6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5- метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-она (165 мг, 0,340 ммоль) в метаноле (1,75 мл) добавляли уксусную кислоту (0,110 мл, 2,01 ммоль) и формальдегид (0,16 мл, 2,01 ммоль, 37% масс.в воде). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Порциями добавляли цианоборгидрид натрия (126 мг, 2,01 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (14–34% MeCN/0,1% TFA (водн.)) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA (2,10 мг, 0,00257 ммоль, выход 0,767%). Расчетное значение ЖХМС для  $C_{26}H_{31}FN_7OS$   $[M+H]^+$ :  $m/z = 508,2$ ; полученное значение: 508,1.

### **Пример А. Исследования ферментативной активности и цитотоксичности**

#### Анализ ферментативной активности CDK4 / циклина D1

**[0654]** Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным малообъемным микропланшетом (Greiner Bio-One). Измеряли катализируемое CDK4 / циклином D1 фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствие соединений. Определение  $IC_{50}$ . Рекомбинантный белок CDK4 / циклин D1, экспрессируемый из клетки насекомого, был приобретен в ProQinase. Испытываемые соединения растворяли в DMSO при 0,1 мМ и тестировали в 9-дозовом режиме определения  $IC_{50}$ . Реакционную смесь получали путем смешивания CDK4 / циклина D1 (конечная концентрация 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная концентрация 100 нМ, Perkinelmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 2 мМ) в буфере для анализа (20 мМ HEPES pH 7,4, 1 мМ EGTA, 0,05% BSA, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в DMSO добавляли в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E). Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре добавляли  $MgCl_2$  (конечная концентрация 10 мМ) для инициации реакции. После инкубации при 37 °С в течение 60 минут реакционную смесь останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения, состоящего из буфера для определения Lance

(Perkinelmer CR97-100C), 2 нМ LANCE Ultra Europium-anti-P-4E-BP1 (Perkinelmer, TRF0216-D), 10 мМ ЭДТА, и инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 60 минут в темноте. Сигнал реакции измеряли с помощью многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, 2102-0010). Значения  $IC_{50}$  определяли путем аппроксимации данных к стандартным 4 параметрам с угловым коэффициентом Хилла с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. В приведенной ниже таблице 1 показаны значения  $IC_{50}$ , определенные этим анализом.

#### Анализ ферментативной активности CDK6 / циклина D1

**[0655]** Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным малообъемным микропланшетом (Greiner Bio-One). Изменяли катализируемое CDK6 / циклином D1 фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствие соединений, и использовали в определении  $IC_{50}$ . Рекомбинантный белок CDK6 / циклин D1, экспрессируемый из клетки насекомого, был приобретен в ProQinase. Испытываемые соединения растворяли в DMSO при 0,1 мМ и тестировали в 9-дозовом режиме определения  $IC_{50}$ . Реакционную смесь получали путем смешивания CDK6 / циклина D1 (конечная концентрация 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная концентрация 100 нМ, Perkinelmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 250 мкМ) в буфере для анализа (20 мМ HEPES pH 7,4, 1 мМ EGTA, 0,05% BSA, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в DMSO добавляли в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E). Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре добавляли 0,1 мкл  $MgCl_2$  (конечная концентрация 10 мМ) для инициации реакции. После инкубации при 37 °С в течение 60 минут реакционную смесь останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения, состоящего из буфера для определения Lance (Perkinelmer CR97-100C), 2 нМ LANCE Ultra Europium-anti-P-4E-BP1 (Perkinelmer, TRF0216-D), 10 мМ ЭДТА, и инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 60 минут в темноте. Сигнал реакции измеряли с помощью многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (PerkinElmer, 2102-0010). Значения  $IC_{50}$  определяли путем аппроксимации данных к стандартным 4 параметрам с угловым коэффициентом Хилла с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. В приведенной ниже таблице 1 показаны значения  $IC_{50}$ , определенные этим анализом.

Исследования пролиферации клеток в клетках MCF7

**[0656]** Исследования пролиферации клеток проводили в клеточной линии аденокарциномы MCF7. Клетки выдерживали в DMEM (Corning, № по каталогу: 10-013-CV) с добавлением 10% об./об. FBS (Gibco, № по каталогу: 26140-079), 1% об./об. пенициллина-стрептомицина (Gibco, № по кат. 15140-122) высевали в 384-луночные планшеты с плотностью 100 или 200 клеток/луночка. Соединения, растворенные в DMSO, высевали в четырех повторностях с использованием цифрового диспенсера (D300E, Tecan) и тестировали на 9-точечном 3-кратном последовательном разведении. Клетки инкубировали в течение 10 суток в инкубаторе с активным увлажнением при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>. В день 5 проводили обмен сред и добавление второго соединения. Жизнеспособность клеток измеряли с использованием реагента для люминесценции ATP-Lite 1-Step (Perkin Elmer, № по каталогу: 6016731) в соответствии с инструкциями производителя. Люминесцентный сигнал измеряли с помощью многорежимного считывателя планшетов (Envision 2105, Perkin Elmer). Файлы первичных данных импортировали в Dotmatics Screening Ultra для анализа на IC<sub>50</sub>. Значения люминесценции нормализовали по отношению как к фону, так и к DMSO для получения процентного содержания жизнеспособных клеток по сравнению с контролем — несущей средой DMSO. Результаты представлены в приведенной ниже таблице 13.

**Таблица 13. Значения IC<sub>50</sub>**

<b>Пример</b>	<b>CDK4_D1 IC<sub>50</sub> (нМ)</b>	<b>CDK6_D1 IC<sub>50</sub> (нМ)</b>	<b>PROLIFERATION_CTG_MCF7 IC<sub>50</sub> (нМ)</b>
1	++++	++++	+++
2	++++	++++	+++
3	++++	++++	+++
4	++++	+++	+++
5	++++	+++	++++
6	++++	++++	+++
7	++++	++++	+++
8	++++	++++	+++
9	++++	++++	+++
10	++++	++++	+++
11	++++	--	+++

<b>Пример</b>	<b>CDK4_D1</b> <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i>	<b>CDK6_D1</b> <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i>	<b>PROLIFERATION_CTG_MCF7</b> <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i>
12	++++	++++	++++
13	++++	++++	+++
14	++++	--	++++
15	++++	--	+++
16	++++	++++	+++
17	++++	--	+++
18	++++	--	+++
19	++++	--	+++
20	++++	++++	++++
21	++++	++++	+++
22	++++	+++	+++
23	++++	++++	+++
24	++++	++++	+++
25	++++	++++	++++
26	++++	++++	++++
27	++++	++++	++++
28	++++	++++	+++
29	++++	+++	+++
30	++++	++++	+++
31	++++	--	++
32	++++	++++	+++
33	++++	--	+++
34	++++	++++	++++
35	++++	++++	++++
36	++++	++++	+++
37	++++	++++	+++
38	++++	--	++
39	++++	++++	+++
40	++++	++++	++++
41	++++	++++	++++

<b>Пример</b>	<b>CDK4_D1 <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i></b>	<b>CDK6_D1 <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i></b>	<b>PROLIFERATION_CTG_MCF7 <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i></b>
42	++++	--	+++
43	++++	++++	+++
44	++++	--	+++
45	++++	++++	++++
46	++++	+++	+++
47	++++	+++	+++
48	++++	++++	+++
49	++++	--	--
50	++++	++++	+++
51	++++	--	+++
52	++++	++++	+++
53	++++	+++	+++
54	++++	++++	+++
55	++++	++++	+++
56	++++	--	--
57	++++	++++	+++
58	++++	++++	++++
59	++++	++++	++++
60	++++	++++	+++
61	++++	++++	++++
62	++++	+++	+++
63	++++	++++	+++
64	++++	--	+++
65	++++	--	--
66	++++	+++	+++
67	++++	+++	+++
68	++++	--	--
69	+++	--	--
70	++++	++++	+++
71	++++	++++	+++

Пример	CDK4_D1 <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i>	CDK6_D1 <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i>	PROLIFERATION_CTG_MCF7 <i>IC<sub>50</sub> (нМ)</i>
72	++++	--	--
73	++++	++++	++++
74	++++	+++	+++
75	+++	--	--
76	++++	--	--
77	++++	+++	+++
78	++++	+++	+++
79	+++	--	--
80	++++	+++	++++
81	++++	++++	++++
82	++++	++++	+++
83	++++	--	+++
84	+++	--	--
85	+++	--	--
86	++++	+++	+++
87	+++	--	--

[0657] В таблице 1 «+» обозначает значение  $IC_{50} > 2000$  нМ; «++» обозначает значение  $IC_{50}$   $200 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 2000$  нМ; «+++» обозначает значение  $IC_{50}$   $20 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 200$  нМ; а «++++» обозначает значение  $IC_{50} \leq 20$  нМ.

**Пример В. Определение соотношения в головном мозге и плазме у крыс Спрег — Доули**

[0658] Отношение содержания в головном мозге и в плазме ( $K_p$ ) определяли у самцов крыс Спрег — Доули (возраст 7–9 недель) через четыре часа после однократной пероральной дозы. Крысы проходили акклиматизацию, и им предоставляли свободный доступ к стандартному корму для грызунов и к воде в течение всего исследования.

Испытываемые составы готовили в виде раствора с концентрацией 0,3, 0,4, 0,5 или 1,0 мг/мл в несущей среде, состоящей из 10 : 15 : 75 (об : об : об) диметилацетамида (DMA) : Solutol HS15 : воды, и вводили перорально в дозировке 10 мл/кг трем крысам для получения

конечных доз 3, 4, 5 или 10 мг/кг соответственно. Через 4 часа после введения дозы образцы крови собирали через катетер яремной вены в пробирки, содержащие К<sub>2</sub>ЭДТА в качестве антикоагулянта, и хранили на льду. Затем образцы крови центрифугировали при 4 °С и 6000 об/мин в течение 5 минут, и полученную плазму помещали в пробирки и хранили замороженными при -80 °С до момента анализа. Образцы цельного мозга также собирали через 4 часа после введения дозы. Измеряли и регистрировали массу каждого головного мозга, и образцы немедленно помещали на сухой лед. Затем образцы мозга переносили на хранение при -80 °С до момента анализа.

**[0659]** Перед анализом образцы головного мозга объединяли с водой (4 мл/1 грамм головного мозга) и гомогенизировали. Перед инъекцией образцы гомогената плазмы и головного мозга готовили для анализа путем осаждения ацетонитрила или смеси 1 : 1 (об : об) метанола : ацетонитрила. Затем образцы тщательно перемешивали, центрифугировали при 4000 об/мин в течение 15 минут, и полученную надосадочную жидкость переносили для анализа. Затем определяли концентрации исследуемых изделий в плазме и гомогенате головного мозга с помощью ЖХМС/МС и выполняли количественное определение по калибровочным стандартам, полученным с известными концентрациями в эквивалентной заготовке (не содержащей аналита) биологической матрицы. Затем определяли К<sub>p</sub> путем деления концентрации в головном мозге с поправкой на разбавление на концентрацию в плазме для каждой крысы. Для всех расчетов предполагалось, что плотность головного мозга составляет 1 грамм/мл.

**[0660]** Результаты представлены в приведенной ниже таблице 14.

**Таблица 14. Значения К<sub>p</sub>**

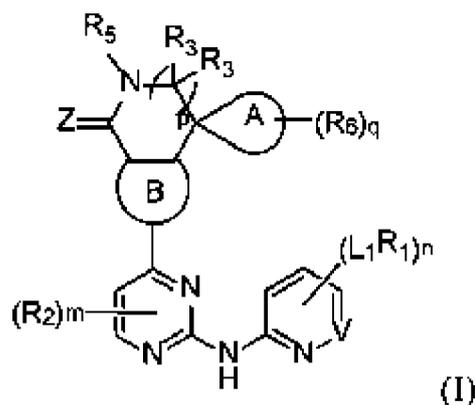
<b>Пример</b>	<b>К<sub>p</sub></b>	<b>Пример</b>	<b>К<sub>p</sub></b>
1	++	35	++
2	++	39	++
3	+++	41	+
4	++	43	н. о.
5	н. о.	47	++
6	++	48	+++
7	++	50	+++

Пример	$K_p$	Пример	$K_p$
12	+	55	+
14	++	59	++
15	++	62	н. о.
16	+	63	+++
18	++	66	++
20	+++	67	+++
24	++	71	++
25	++	77	н. о.
26	н. о.	78	++
28	+++	81	+
29	++	82	н. о.

**[0661]** В таблице 14 «+» обозначает значение  $K_p < 1,0$ ; «++» обозначает  $1,0 \leq K_p < 3,0$ ; «+++» обозначает значение  $K_p \geq 3,0$ ; а «н. о.» обозначает концентрацию головного мозга ниже предела обнаружения.

## Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, либо сольват, либо N-оксид, где кольцо А представляет собой 3–8-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

кольцо В представляет собой 6-членный арил или 5–6-членный гетероарил, причем кольцо В необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R<sub>4</sub>;

Z представляет собой O, S, NR<sup>b</sup>, NOR<sup>b</sup> или N–CN,

V представляет собой CL<sub>1</sub>R<sub>1</sub> или N

n равно 1, или 2, или 3;

m равно 1 или 2;

p равно 0, 1 или 2;

q равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

каждый L<sub>1</sub> независимо представляет собой связь, O, –C(O), S, NR, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкилин или C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкилен, где R представляет собой H или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил;

каждый R<sub>1</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1–6</sub> алкоксид,

–C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил,

гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил, –OR<sup>a</sup>, –SR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, –C(O)R<sup>b</sup>, –OC(O)R<sup>b</sup>, –C(O)OR<sup>b</sup>, –C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –S(O)R<sup>b</sup>,

–S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, –S(O)(=NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>, –SF<sub>5</sub>, –P(O)R<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, –P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>), –B(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>) или –S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>;

каждый R<sub>2</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкоксид, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub> алкил, галогеналкил или CN;

каждый R<sub>3</sub> независимо представляет собой H, D, галоген, –OH, –CN, –NO<sub>2</sub>, –C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, –C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-арил, C<sub>0</sub>–C<sub>1</sub> алк-гетероарил,

циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил,  $-OR^a$ ,  $-SR^b$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$  или  $-B(OR^d)(OR^c)$ ;

каждый  $R_4$  независимо представляет собой H, D, галоген,  $C_1-C_8$  алкоксид,  $C_1-C_8$  алкил, галогеналкил или CN;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой H, D,  $-C(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-C(=NR^b)NR^bR^c$ ,

$-C(=NOR^b)NR^bR^c$ ,  $-C(=NCN)NR^bR^c$ ,  $-P(OR^c)_2$ ,  $-P(O)OR^cOR^b$ ,  $-S(O)_2R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $SiR^b_3$ ,  $-C_1-C_{10}$  алкил,

$-C_2-C_{10}$  алкенил,  $-C_2-C_{10}$  алкинил,  $C_0-C_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $C_0-C_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой H, D,  $-C_1-C_6$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил,

$C_0-C_1$  алк-арил, циклоалкил, циклоалкенил,  $C_0-C_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

каждый  $R^c$  или  $R^d$  независимо представляет собой H, D,  $-C_1-C_{10}$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,  $-C_2-C_6$  алкинил,  $-OC_1-C_6$  алкил,  $-O$ -циклоалкил, арил,  $C_1$  алк-арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил,  $C_1$  алк-гетероарил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил;

или  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом, к которому они оба присоединены, образуют моноциклическую или полициклическую гетероциклоалкильную или моноциклическую или полициклическую гетероцикло-алкенильную группу;

$R_5$  представляет собой H, D,  $OR^b$ ,  $C_{1-4}$  алкил, причем  $C_{1-4}$  алкил может быть замещен по меньшей мере одним из галогена,  $-OH$ ,  $-CN$  или амина либо циклоалкила; и

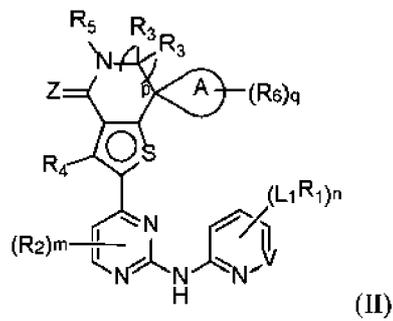
$R_6$  независимо представляет собой H, D, галоген,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C_1-C_6$  алкил,  $-C_2-C_6$  алкенил,

$-C_2-C_6$  алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, или гетероциклоалкенил,  $-OR^a$ ,

$-SR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^aR^c$ ,  $-C(O)R^b$ ,  $-OC(O)R^b$ ,  $-C(O)OR^b$ ,  $-C(O)NR^cR^d$ ,  $-S(O)R^b$ ,  $-S(O)_2NR^cR^d$ ,  $-S(O)(=NR^b)R^b$ ,  $-SF_5$ ,

$-P(O)R^bR^b$ ,  $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ ,  $-B(OR^c)(OR^d)$  или  $-S(O)_2R^b$ .

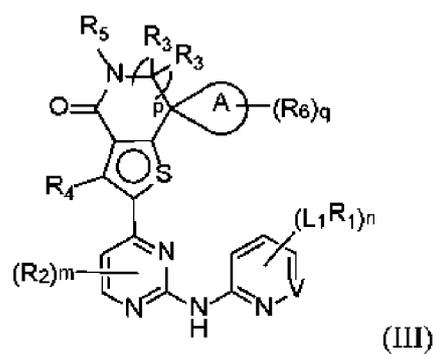
2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы II:



или его фармацевтически приемлемую соль, либо сольват, либо N-оксид.

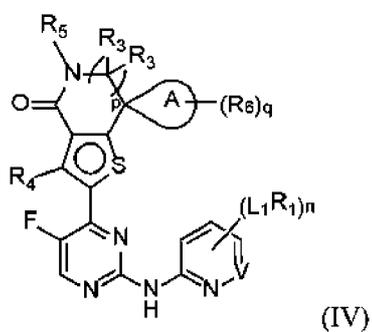
3. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 0.
4. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 1.
5. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 2.
6. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 3.
7. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 4.
8. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 5.
9. Соединение по п. 1 или п. 2, в котором q равно 6.
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Z представляет собой O.
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R<sub>4</sub> представляет собой H.
12. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором R<sub>4</sub> представляет собой Me.
13. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором R<sub>4</sub> представляет собой галоген.
14. Соединение по любому из пп. 1–10, в котором R<sub>4</sub> представляет собой галогеналкил.

15. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R_5$  представляет собой H.
16. Соединение по любому из пп. 1–14, в котором  $R_5$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.
17. Соединение по любому из пп. 1–14, в котором  $R_5$  представляет собой метил.
18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $n$  равно 1.
19. Соединение по любому из пп. 1–17, в котором  $n$  равно 2.
20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $m$  равно 1.
21. Соединение по любому из пп. 1–19, в котором  $m$  равно 2.
22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $r$  равно 0.
23. Соединение по любому из пп. 1–21, в котором  $r$  равно 1.
24. Соединение по любому из пп. 1–21, в котором  $r$  равно 2.
25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один  $R_3$  представляет собой H.
26. Соединение по любому из пп. 1–24, в котором по меньшей мере один  $R_3$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил.
27. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы **III**:



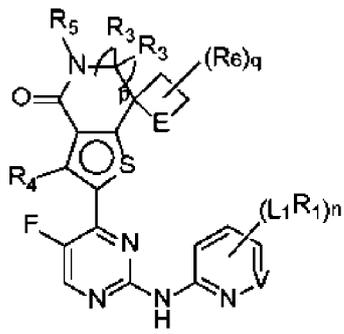
или его фармацевтически приемлемую соль, либо сольват, либо N-оксид.

28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы IV:

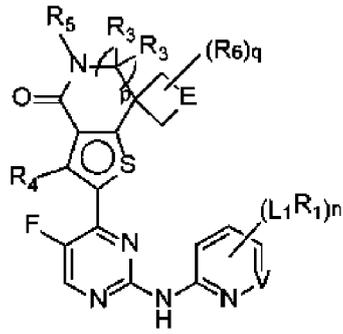


или его фармацевтически приемлемую соль, либо сольват, либо N-оксид.

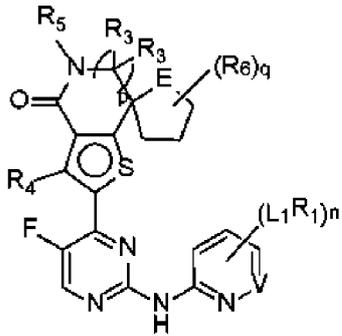
29. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы V, формулы VI, формулы VII, формулы VIII, формулы IX, формулы X или формулы XI:



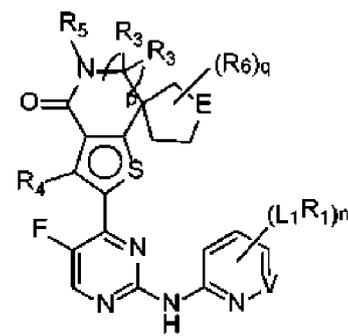
(V),



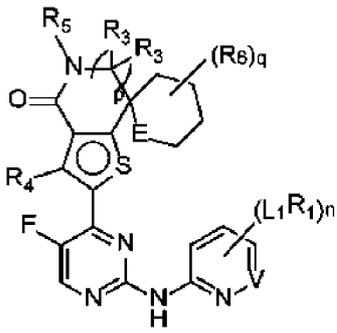
(VI),



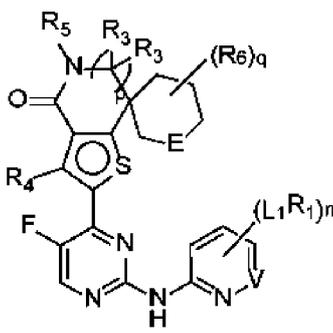
(VII),



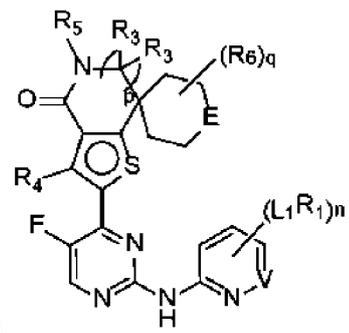
(VIII),



(IX),



(X),

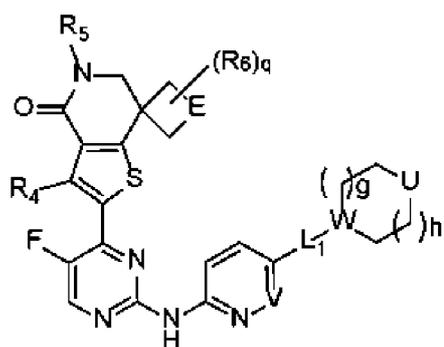


(XI)

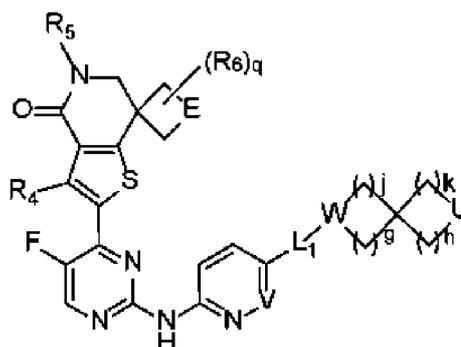
или его фармацевтически приемлемую соль;

где E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-C(=O)NR^a-$  или  $NR^a$ .

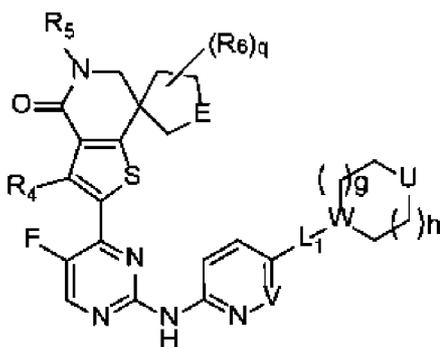
30. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы XII, формулы XIII, формулы XIV, формулы XV, формулы XVI или формулы XVII:



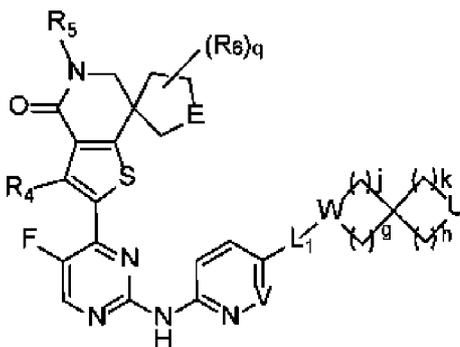
(XII),



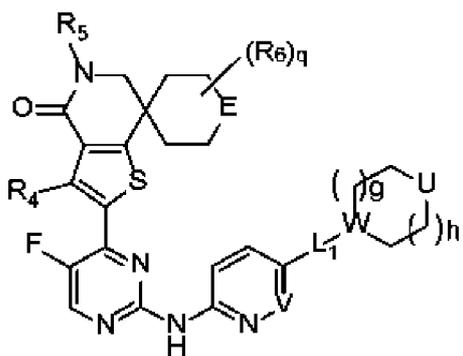
(XIII),



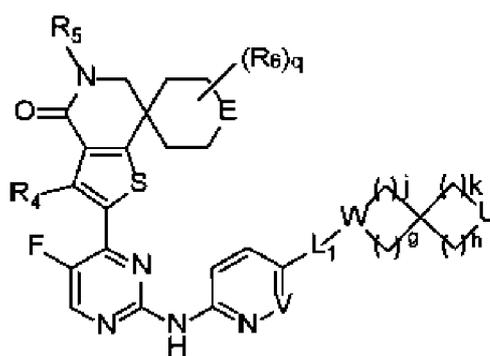
(XIV),



(XV),



(XVI),



(XVII),

или его фармацевтически приемлемую соль, либо сольват, либо N-оксид; где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-(C=O)NR^a-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

U представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или O;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

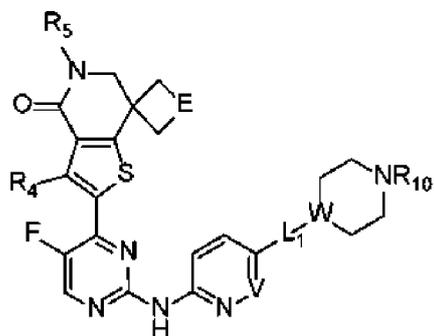
$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил;

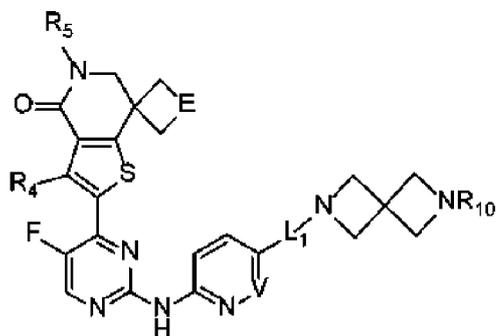
$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил; и

каждое g, h, j и k равно независимо 0, 1, 2 или 3.

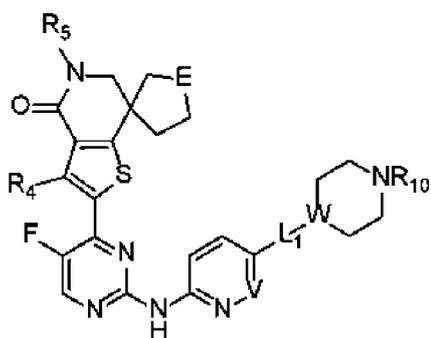
31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой соединение формулы XVIII, формулы XIX, формулы XX, формулы XXI, формулы XXII или формулы XXIII:



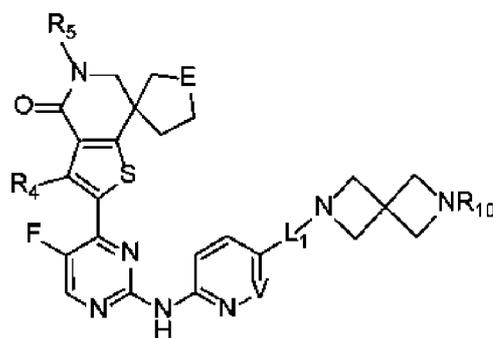
(XVIII),



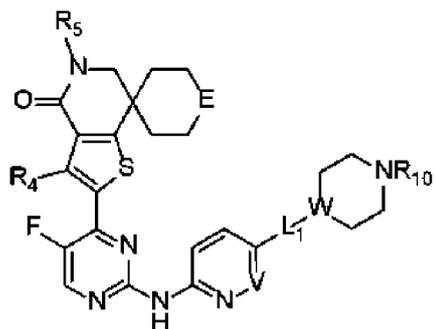
(XIX),



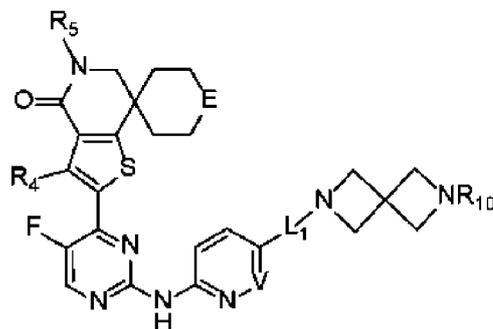
(XX),



(XXI),



(XXII),



(XXIII),

или его фармацевтически приемлемую соль, либо сольват, либо N-оксид; где

E представляет собой связь,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $C(R^a)_2$ ,  $-(C=O)NR-$  или  $NR^a$ ;

$L_1$  представляет собой связь,  $-CH_2-$  или  $C=O$ ;

V представляет собой  $CR_{11}$  или N;

W представляет собой  $CR_{11}$  или N;

$R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;

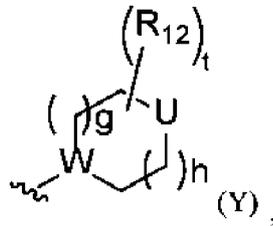
$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;

$R_4$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил; и

$R_5$  представляет собой H, D, Me или галогеналкил.

32. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором V представляет собой N.

33. Соединение по любому из пп. 1–31, в котором V представляет собой СН.
34. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором L<sub>1</sub> представляет собой связь.
35. Соединение по любому из пп. 1–33, в котором L<sub>1</sub> представляет собой СН<sub>2</sub>.
36. Соединение по любому из пп. 1–33, в котором L<sub>1</sub> представляет собой С=О.
37. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один R<sub>1</sub> представляет собой группу формулы Y:



где

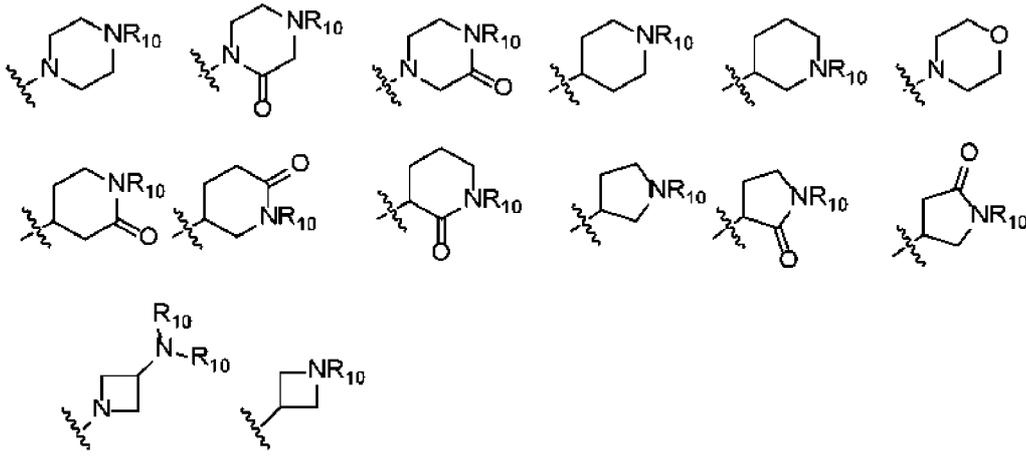
- $\sim$  представляет собой точку присоединения к L<sub>1</sub>;
- W представляет собой CR<sub>11</sub> или N;
- U представляет собой C(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>10</sub> или O;
- R<sub>10</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub> алкил или галогеналкил;
- R<sub>11</sub> представляет собой H, D, фтор, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> алкоксид;
- R<sub>12</sub> представляет собой H, D, фтор, C<sub>1-6</sub> алкил или C<sub>1-6</sub> алкоксид;
- t равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и
- каждое g и h равно независимо 0, 1, 2 или 3.

38. Соединение по п. 37, в котором t равно 0.
39. Соединение по п. 37, в котором t равно 1.
40. Соединение по п. 37, в котором t равно 2.
41. Соединение по п. 37, в котором t равно 3.
42. Соединение по п. 37, в котором t равно 4.

43. Соединение по п. 37, в котором  $t$  равно 5.

44. Соединение по п. 37, в котором  $t$  равно 6.

45. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу, выбранную из:

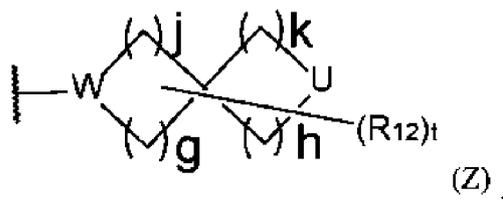


где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил, и представляет собой точку присоединения к  $L_1$ .

46. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором  $R_1$  представляет собой пиперазин.

47. Соединение по любому из пп. 1–45, в котором  $R_1$  представляет собой пиперидин.

48. Соединение по любому из пп. 1–36, в котором по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу формулы **Z**:



где

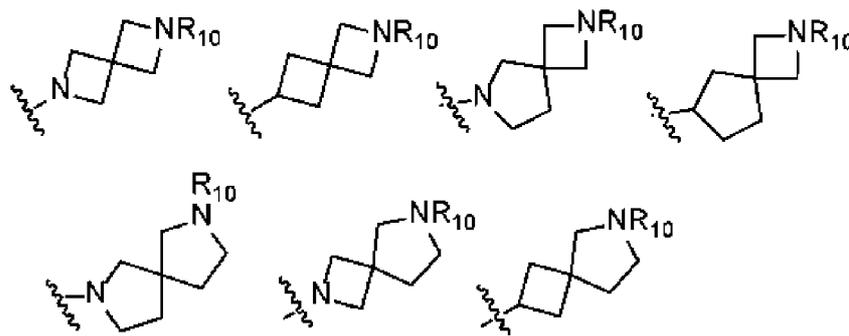
представляет собой точку присоединения к  $L_1$ ;

W представляет собой CH или N;

U представляет собой  $C(R_{11})_2$ ,  $NR_{10}$  или O;

$R_{10}$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$  алкил или галогеналкил;  
 $R_{11}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;  
 $R_{12}$  представляет собой H, D, фтор,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкоксид;  
 $t$  равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, и  
каждое  $g$ ,  $h$ ,  $j$  и  $k$  равно независимо 0, 1, 2 или 3.

49. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 0.
50. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 1.
51. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 2.
52. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 3.
53. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 4.
54. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 5.
55. Соединение по п. 48, в котором  $t$  равно 6.
56. Соединение по любому из пп. 1–36 и 48, в котором по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой группу, выбранную из:



где  $R_{10}$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил, и  представляет собой точку присоединения к  $L_1$ .

57. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое представляет собой:

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

или их фармацевтически приемлемую соль.

58. Соединение по любому из пп. 1–56, которое представляет собой:

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

5'-этил-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

3'-хлор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-3'-(трифторметил)спиро [циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с] пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-хлор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-этил-3'-метилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро [циклопропан-1,6'-тиено [2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с] пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено [2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с] пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-изопропилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с] пиррол]-4'(5'Н)-он;

5'-этил-2'-(5-метил-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро [циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

5'-этил-2'-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

5'-этил-2'-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил] спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

5'-этил-2'-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

5'-этил-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(2-((5-(1-этилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро [циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро [3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-3'-(трифторметил)спиро [циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

3'-хлор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метилспиро[циклопентан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1-этилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил) пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-изопропил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(2-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил) -3', 5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-((3aS,6aS)-5-этилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

5-метил-2-[4-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[2-[[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[2-[[5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-метилпиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено [3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

5-метил-2-[5-метил-2-[[5-(2-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил]амино] пиримидин-4-ил]спиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[5-хлор-2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2-[5-хлор-2-[[5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопропан]-4-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил) пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1-(2,2-дифторэтил) пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(4-метил-пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1-этил-1,6-дiazаспиро [3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил) амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро [3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил) амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(1,4-дiazабицикло [3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

5-метил-2-[4-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил]спиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он;

5-метил-2-[5-метил-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]спиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он;

2-[5-хлор-2-[[5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-3,5-диметилспиро [6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклобутан]-4-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(6-(метил-d3)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил) пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-(метил-d3)-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-морфолино-пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метил-пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'H-спиро[циклопентан-1,7'-тиено[3,2-с] пиридин]-4'-он;

2-[2-[[5-(1,4-диазабицикло [3.2.2]нонан-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с] пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2-[5-фтор-2-[[5-[4-метил-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6H-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2'-[5-фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино] пиримидин-4-ил]-3'-метил-5'-(тридейтериометил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

2'-[2-[[5-(1-этилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'-он;

(E)-2'-(2-((5-(1-(бут-2-ен-1-ил)пирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'H)-он;

2-[5-фтор-2-[[5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил]амино] пиримидин-4-ил]-3-метил-спиро[5H-тиено[2,3-с]пиррол-6,1'-циклопропан]-4-он;

5'-этил-2'-(2-((5-(6-этил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5',6'-дигидро-4'H-спиро [циклогексан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2''-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-5''-метил-5'',6''-дигидро-4''Н-диспиро [циклопропан-1,1'-циклобутан-3',7''-тиено[3,2-с]пиридин]-4''-он;

2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-2,3,5,5',6,6'-гексагидро-4'Н-спиро[пиран-4,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

5'-метил-2'-(5-метил-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)спиро[циклопропан-1,6'-тиено[2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2'-(2-((5-(2-этил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3',5'-диметилспиро[циклопропан-1,6'-тиено [2,3-с]пиррол]-4'(5'Н)-он;

2-[2-[[6-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридазин-3-ил]амино] -5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2'-(5-фтор-2-((6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)амино) пиримидин-4-ил)-3',5'-диметил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклопропан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

3,3-дифтор-2'-(5-фтор-2-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино) пиримидин-4-ил)-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро [циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он;

2'-(2-((5-(6-этил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-3,3-дифтор-5'-метил-5',6'-дигидро-4'Н-спиро[циклобутан-1,7'-тиено[3,2-с]пиридин]-4'-он

2-[2-[[5-(4-этил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-5-фторпиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он;

2-[5-фтор-2-[[6-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-5-метилспиро[6Н-тиено[3,2-с]пиридин-7,1'-циклопентан]-4-он; или

их фармацевтически приемлемую соль.

59. Соединение по любому из предшествующих пунктов в форме фармацевтически приемлемой соли.

60. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

61. Способ ингибирования CDK4 и CDK6, включающий соединение по любому из пп. 1–59, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию по п. 60.
62. Способ лечения опосредованного CDK4 и опосредованного CDK6 заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1–59, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 60.
63. Способ по п. 62, в котором опосредованное CDK4 и опосредованное CDK6 заболевание представляет собой онкологическое заболевание.
64. Способ по п. 63, в котором онкологическое заболевание представляет собой рак молочной железы, злокачественные опухоли головного мозга, рак толстой кишки, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз, вторичный рак поджелудочной железы или вторичные метастазы в головном мозге.
65. Способ по п. 64, в котором рак молочной железы представляет собой распространенный или метастатический HR+/HER2- или HR+/HER2+ рак молочной железы; и злокачественные опухоли головного мозга представляют собой глиобластому, астроцитому или глиому варолиева моста головного мозга.
66. Способ по любому из пп. 61–65, в котором пациенту вводят фармацевтическую композицию по п. 60.
67. Способ по любому из пп. 61–66, в котором введение представляет собой пероральное введение.
68. Способ по любому из пп. 61–67, дополнительно включающий введение пациенту дополнительного терапевтического агента.

69. Способ по п. 68, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор PRMT5, ингибитор киназы HER2, ингибитор ароматазы, антагонист рецепторов эстрогена или алкилирующий агент.
70. Способ по п. 69, в котором ингибитор ароматазы представляет собой летрозол.
71. Способ по п. 69, в котором антагонист рецепторов эстрогена представляет собой фулвестрант.
72. Способ по п. 69, в котором алкилирующий агент представляет собой темозоломид.