

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047819

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.16

(21) Номер заявки
202193009

(22) Дата подачи заявки
2020.06.05

(51) Int. Cl. C07D 487/12 (2006.01)
C07D 487/20 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201910489162.9; 202010455709.6

(32) 2019.06.06; 2020.05.26

(33) CN

(43) 2022.05.16

(86) PCT/CN2020/094692

(87) WO 2020/244637 2020.12.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХАТЧИСОН МЕДИФАРМА
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:
Су Вэй-Го, Чжан Вэйхань, Ли
Цзиньшуй (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2016162325

WO-A1-2016192063

WARD, R.A. et al. "Structure-Guided
Discovery of Potent and Selective Inhibitors of
ERK1/2 from a Modestly Active and Promiscuous
Chemical Start Point" Journal of Medicinal Chemistry,
Vol. 60, 04 April 2017 (2017-04-04), pages 3438-3450

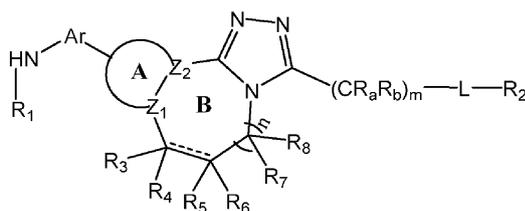
WO-A2-2006023750

WO-A1-2017028314

WO-A1-2013130660

WO-A1-2012172093

(57) Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям формулы (I):



(I)

содержащим их фармацевтическим композициям, применению указанных соединений, способам *in vivo* или *in vitro* ингибирования активности киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), и способам лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), с использованием указанных соединений.

B1

047819

047819

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям, к содержащей их фармацевтической композиции, к способу *in vivo* или *in vitro* ингибирования активности киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), и способу лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), с использованием указанных соединений, и их применению.

Уровень техники

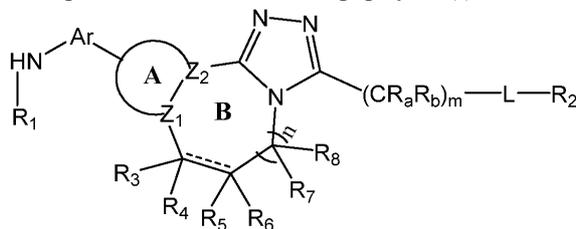
Путь RAS/RAF/MEK/ERK представляет собой эволюционно-консервативный сигнальный каскад, который регулирует широкий спектр процессов, включая клеточную адгезию, течение клеточного цикла, миграцию клеток, выживаемость клеток, дифференцировку, метаболизм и пролиферацию. Общеизвестным фактом является тесная взаимосвязь нарушенной активации указанного пути с разными видами рака. Гиперактивация сигнального пути ERK происходит в большом числе опухолей, чаще всего за счет активирующих мутаций генов KRAS, NRAS и BRAF. Примерно в 30% из числа всех раковых заболеваний человека были обнаружены мутации RAS, причем они встречались в 90% случаев рака поджелудочной железы, 50% случаев рака толстой кишки, 50% случаев папиллярного рака щитовидной железы, 30% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и 25% случаев меланомы, соответственно. Мутации BRAF часто выявляются при опухолях и встречаются при значительном числе (7%) среди всех раковых заболеваний человека. Указанная мутация широко распространена при волосатоклеточном лейкозе (100%), меланоме (50%-60%), папиллярном раке щитовидной железы (40%-60%), колоректальных формах рака (CRC, 5%-10%), пилоцитарной астроцитоме (10%-15%) и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) (3%-5%). Мутации MEK выявляют, главным образом, при меланоме, а также в клеточных линиях рака яичника и при глиомах. В целом, мутации всех предшествующих элементов каскада могут приводить к гиперактивации белка ERK, который отвечает за совокупность процессов активации субстрата, регулируемого передачей сигнала ERK, и, следовательно, связан с широким спектром опухолей.

Нацеленное воздействие на путь MAPK/ERK привлекло значительный интерес в терапии рака. Клиническое благоприятное действие, обеспечиваемое ингибиторами BRAF и MEK, показало, что нацеленное воздействие на указанные эффекторы RAS, являющиеся последующими элементами каскада, является весьма перспективным подходом при терапии раковых заболеваний, имеющих мутации BRAF. Но последние факты указывают на то, что ингибирование только BRAF или MEK является недостаточным условием для обеспечения клинического благоприятного действия при раковых заболеваниях с мутацией RAS. Как внутреннюю, так и приобретенную устойчивость к ингибиторам BRAF и MEK часто связывают с сохранением передачи сигнала ERK в присутствии лекарственного средства, что подразумевает необходимость нацеленного воздействия на ERK. Первичную эффективность ингибиторов ERK уже наблюдали в клинических исследованиях. В исследовании BVD-523 I фазы клинические ответы наблюдали у пациентов с мутациями BRAF и NRAS и даже у пациентов, у которых заболевание прогрессировало при предшествующем лечении ингибиторами BRAF и/или MEK. Исследовали комбинированные подходы с использованием ингибиторов ERK, и доклинические данные подтверждают эффективность комбинированной стратегии с использованием других ингибиторов нацеленного действия, таких как ингибитор CDK4/6, ингибитор VEGFR2, ингибитор PARP, универсальный ингибитор ERBB и ингибитор аутофагии, в отношении раковых клеток с мутацией KRAS. Таким образом, ингибиторы ERK могут оказывать благоприятное действие у более обширной популяции пациентов в клинических условиях.

Соответственно, требуются новые соединения и способы модуляции активности ERK и лечения связанных с ней нарушений, включая рак. Настоящее изобретение удовлетворяет указанные потребности.

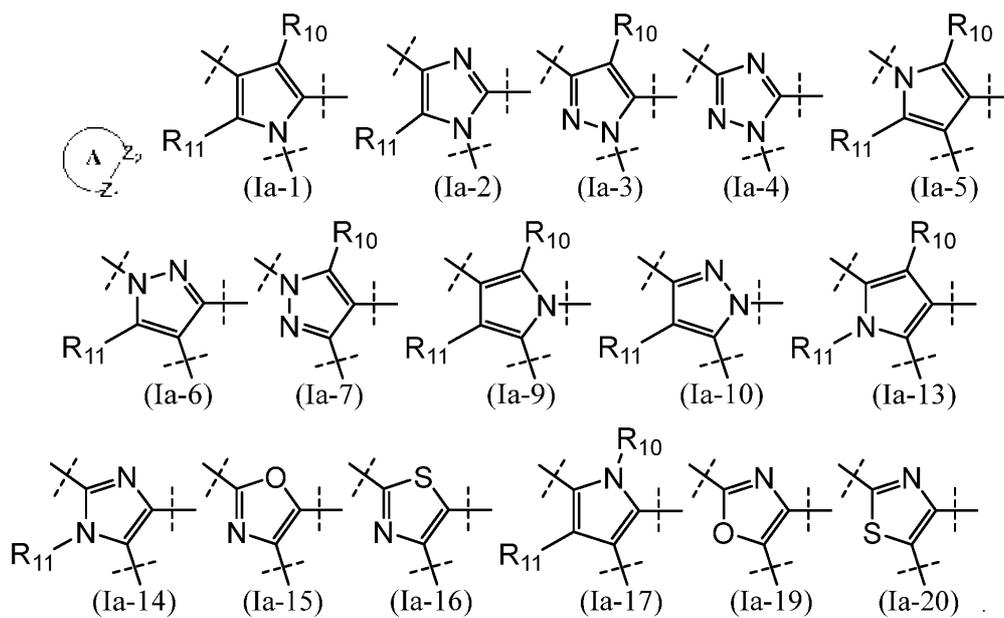
Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где



где R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

L отсутствует, или L представляет собой -NR_c, O или S; R_c представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

Ag представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, гидрокси, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆ алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия;

R₁ выбран из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), -(C₁₋₆алкил)-(C₃₋₈циклоалкила), -(C₁₋₆алкил)-(3-8-членного гетероциклила), -(C₁₋₆алкил)фенила, -(C₁₋₆алкил)гетероарила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила, гетероарила, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

R₂ выбран из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), -(C₁₋₆алкил)-(C₃₋₈циклоалкила), -(C₁₋₆алкил)-(3-8-членного гетероциклила), -(C₁₋₆алкил)фенила, -(C₁₋₆алкил)гетероарила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и оксо;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, при этом каждый из указанного C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; представляет собой двойную связь или простую связь, и если представляет собой двойную связь, то R₃ и R₅ отсутствуют;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, -CN, меркапто, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкил)фенила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или любые два из R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют 8-13-членное спироцикличе-

ское, конденсированное или мостиковое кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S; при этом указанное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидроксид, меркапто, амино, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или R₃ и R₄ совместно, R₅ и R₆ совместно или R₇ и R₈ совместно представляют собой оксо;

n равен 0, 1 или 2;

m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5, 6 или 7 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8-12 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом;

где указанный 3-8-членный гетероцикл представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 3-8 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и содержащее 1, 2 или 3 кольца, при этом гетероатом N или S необязательно окислен до разных степеней окисления;

где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и содержащее 1, 2 или 3 кольца, при этом гетероатом N или S необязательно окислен до разных степеней окисления.

Приведенные выше соединения, а также активные соединения, описанные в контексте настоящего изобретения и включенные в объем приведенных выше соединений, в совокупности называют "соединением согласно настоящему изобретению" или "любим из соединений согласно настоящему изобретению".

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

Также предложен способ *in vivo* или *in vitro* ингибирования активности киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), включающий приведение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в контакт с ERK.

Также предложен способ лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложено применение соединения согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK.

Краткое описание графических материалов

На чертеже показаны способы синтеза для получения соединения согласно настоящему изобре-

нению, где X представляет собой галоген; Z₁, Z₂, , L, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R_a, R_b, m и n определены так же, как и для соединения формулы (I) и его подформул (I-1), (I-2) или (I-3); R₉ определен так же, как для соединения формулы (II) или (III).

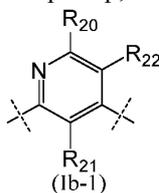
Подробное описание изобретения

Определения.

В настоящем изобретении следующие слова, фразы и символы имеют значения, такие как представлено ниже, если в контексте явным образом не указано иное.

Дефис ("-"), который расположен не между двумя буквами или символами, используют для обозначения места присоединения заместителя. Например, -O(C₁₋₆алкил) присоединен к остальной части молекулы через атом кислорода.

Пунктирную линию, пересекающую химическую связь, используют для обозначения места присоединения группы к остальной части молекулы. Например, Ag может представлять собой



где левая и правая пунктирные линии обозначают места присоединения к R₁-NH- и кольцу А, соответственно.

Термин "алкил" в настоящем документе относится к линейному или разветвленному насыщенному углеводородному радикалу, содержащему 1-18 атомов углерода (C₁₋₁₈), предпочтительно 1-10 атомов углерода (C₁₋₁₀) и более предпочтительно 1-6 атомов углерода (C₁₋₆). Например, "C₁₋₆-алкил" относится к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода. Примеры алкилов включают, но не ограничиваются указанными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин "алкенил" в настоящем документе относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных двойных связей (C=C) и 2-10 атомов углерода (C₂₋₁₀), предпочтительно 2-6 атомов углерода (C₂₋₆), более предпочтительно 2-4 атомов углерода (C₂₋₄). Например, "C₂₋₆-алкенил" относится к алкенилу, содержащему 2-6 атомов углерода, который предпочтительно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи; "C₂₋₄-алкенил" относится к алкенилу, содержащему 2-4 атомов углерода, который предпочтительно содержит 1 углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенилов включают, но не ограничиваются указанными, винил, 2-пропенил и 2-бутенил. Место присоединения алкенила может, но не обязательно, располагаться при двойной связи.

Термин "алкинил" в настоящем документе относится к линейному или разветвленному ненасыщенному углеводородному радикалу, содержащему одну или более, например, 1, 2 или 3, углерод-углеродных тройных связей (C≡C) и 2-10 атомов углерода (C₂₋₁₀), предпочтительно 2-6 атомов углерода (C₂₋₆), более предпочтительно 2-4 атомов углерода (C₂₋₄). Например, "C₂₋₆-алкинил" относится к алкинилу, содержащему 2-6 атомов углерода, который предпочтительно содержит 1 или 2 углерод-углеродные тройные связи; "C₂₋₄-алкинил" относится к алкинилу, содержащему 2-4 атомов углерода, который предпочтительно содержит 1 углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинилов включают, но не ограничиваются указанными, этинил, 2-пропинил и 2-бутинил. Место присоединения алкинила может, но не обязательно, располагаться при тройной связи.

Термин "галоген" или "галоген-" в настоящем документе относится к фтору, хлору, бром и йоду, предпочтительно к фтору, хлору и бром, более предпочтительно к фтору и хлору.

Термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкилу, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более, например, 1, 2, 3, 4 или 5, атомов водорода заменены на атомы галогена, и если более чем один атом водорода заменен на атом галогена, то атомы галогена могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В одном из вариантов реализации термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкилу, такому как определено в настоящем документе, в котором два или более, например, 2, 3, 4 или 5, атомов водорода заменены на атомы галогена, причем атомы галогена являются одинаковыми. В другом варианте реализации термин "галогеналкил" в настоящем документе относится к алкилу, такому как определено в настоящем документе, в котором два или более атомов водорода, например, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода, заменены на атомы галогена, причем атомы галогена отличаются друг от друга. Примеры галогеналкилов включают, но не ограничиваются указанными, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃ и т.д.

Термин "алкоксил" в настоящем документе относится к группе -O-алкил, где алкил такой, как определено выше. Примеры алкоксилов включают, но не ограничиваются указанными, C₁₋₆-алкоксилы, такие как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси и гексилокси, включая их изомеры.

Термин "циклоалкил" в настоящем документе относится к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу, содержащему 3-12 атомов углерода в кольце (C₃₋₁₂), например, 3-8 атомов углерода в кольце (C₃₋₈), 3-7 атомов углерода в кольце (C₃₋₇) или 3-6 атомов углерода в кольце (C₃₋₆), который может содержать 1 или 2 кольца. "Циклоалкил" может включать конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольцо(-а) в циклоалкиле может (могут) быть насыщенным(-и) или может (могут) содержать одну или более, например, одну или две двойных связи в кольце(-ах) (т.е. является(-ются) частично ненасыщенным(-и)), но не является(-ются) полностью сопряженным(-и) и не является(-ются) арилом, таким как определено в настоящем документе. В одном из вариантов реализации указанный циклоалкил представляет собой моноциклический циклоалкил, предпочтительно моноциклический C₃₋₈-циклоалкил, более предпочтительно моноциклический C₃₋₆-циклоалкил. В другом варианте реализации указанный циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический циклоалкил, предпочтительно насыщенный моноциклический C₃₋₈-циклоалкил, более предпочтительно насыщенный моноциклический C₃₋₆-циклоалкил. Примеры моноциклических циклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил (такой как 1-циклопента-1-енил, 1-циклопента-2-енил, 1-циклопента-3-енил), циклогексенил (такой как 1-циклогекса-1-енил, 1-циклогекса-2-енил, 1-циклогекса-3-енил), циклогексадиенил. В другом варианте реализации указанный циклоалкил представляет собой бициклический циклоалкил, предпочтительно бициклический C₅-C₁₂-циклоалкил, более предпочтительно бициклический C₇-C₁₂-циклоалкил. Примеры бициклических циклоалкилов включают, но не ограничиваются указанными

ми, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.2]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[2.2]пентил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, спиро[4.5]децил и бицикло[3.1.1]гепта-2-енил. Наиболее предпочтительно, циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

Термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" в настоящем документе относится к насыщенному или частично ненасыщенному кольцу, содержащему 3-12 атомов в кольце (3-12-членный), например, 3-8 атомов в кольце (3-8-членный), 5-7 атомов в кольце (5-7-членный), 3-6 атомов в кольце (3-6-членный) или 4-6 атомов в кольце (4-6-членный), причем 1, 2 или 3, предпочтительно, 1 или 2, атомов в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и содержащему одно или более, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, колец, при этом гетероатом N или S необязательно окислен до разных степеней окисления. Место присоединения гетероциклила может находиться при гетероатоме N или при атоме углерода. Кольцо(-а) в гетероциклиле также включает(-ют) конденсированное кольцо, мостиковое кольцо или спироциклическое кольцо. Кольцо(-а) в гетероциклиле может (могут) быть насыщенным(-и) или содержать одну или более, например, одну или две двойных связи (т.е. является(-ются) частично ненасыщенным(-и)), но не является(-ются) полностью сопряженным(-и) и не является(-ются) гетероарилом, таким как определено в настоящем документе. Например, "3-8-членный гетероциклил" относится к гетероциклилу, содержащему 3-8 атомов в кольце и содержащему 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, предпочтительно представляет собой насыщенный моноциклический 3-8-членный гетероциклил. Также, например, "3-6-членный гетероциклил" относится к гетероциклилу, содержащему 3-6 атомов в кольце и содержащему 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, предпочтительно представляет собой насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероциклил, такой как насыщенный моноциклический 3-, 4-, 5- или 6-членный гетероциклил. Примеры гетероциклилов включают, но не ограничиваются указанными, оксиранил, азиридинил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, диоксоланил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперидинил, пиперазинил и тетрагидропиранил.

Термин "арил" в настоящем документе относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, содержащему 6-14 атомов углерода (C_{6-14}), предпочтительно 6-10 атомов углерода (C_{6-10}) и состоящему из одного кольца или большего числа конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры арилов включают, но не ограничиваются указанными, фенил, нафталинил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, фенантрил, инденил, инданил, азуленил, предпочтительно фенил и нафталинил.

Термин "гетероарил" в настоящем документе относится к:

моноциклическому гетероарилу, т.е. к моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу, содержащему 5, 6 или 7 атомов в кольце (5-, 6- или 7-членному), причем один или более, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S (предпочтительно N), и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; предпочтительно к моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу, содержащему 5 или 6 атомов в кольце (5- или 6-членному), причем 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из N, O и S, предпочтительно N; и

бициклическому гетероарилу, т.е. к бициклическому ароматическому углеводородному радикалу, содержащему 8-12 атомов в кольце (8-12-членному), например, содержащему 8, 9 или 10 атомов в кольце (8-, 9- или 10-членному), причем один или более, например, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 2, 3 или 4, атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S (предпочтительно N), и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом. Например, бициклический гетероарил включает 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5- или 6-членным циклоалкильным кольцом.

Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются указанными, пиридил, N-оксид пиридила, пиразинил, пиримидинил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (такой как 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, триазолил (такой как 1,2,4-триазолил), триазинил (такой как 1,3,5-триазинил), тиенил, фурил, пиранил, пирролил, пиридазинил, бензодиоксилил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиенил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, имидазопиридил, триазолопиридил, индазолил, пирролопиридил, пирролопиримидинил, пирозолопиридил, пиразолопиримидинил, тетразолопиридил, тетрагидропиразолопиридил, бензофурил, бензоимидазолинил, индолил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинил, индолинил, пуринил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, 2,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[c]пиразолил и 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридил.

В рамках настоящего изобретения термины "комбинированное кольцо", "конденсированное кольцо" или "слитое кольцо" в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к

насыщенной, частично ненасыщенной или ароматической системе колец, в которой два кольца имеют одну общую сторону. В одном из вариантов реализации указанное "комбинированное кольцо", "конденсированное кольцо" или "слитое кольцо" содержит 8-13 атомов в кольце (8-13-членное), например, 9-12 атомов в кольце (9-12-членное), 8-11 атомов в кольце (8-11-членное) или 8, 9 или 10 атомов в кольце (8-, 9- или 10-членное), причем 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце необязательно представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

Термин "спироциклическое кольцо" в настоящем документе относится к насыщенной или частично ненасыщенной, предпочтительно к насыщенной, системе колец, в которой два кольца имеют один общий атом (называемый "общим спиро-центром"), причем 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце необязательно представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В одном из вариантов реализации указанное "спироциклическое кольцо" содержит 8-13 атомов в кольце (8-13-членное), например, 9-12 атомов в кольце (9-12-членное), 8-11 атомов в кольце (8-11-членное) или 8, 9 или 10 атомов в кольце (8-, 9- или 10-членное), причем 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце необязательно представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

В рамках настоящего изобретения термины "мостиковое кольцо" или "кольцо с мостиком" в настоящем документе могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к насыщенной или частично ненасыщенной, предпочтительно к насыщенной, системе колец, в которой два кольца содержат два атома, не соединенные напрямую (называемые "узловыми атомами мостика"), причем 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце необязательно представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В одном из вариантов реализации указанное "мостиковое кольцо" или "кольцо с мостиком" содержит 8-13 атомов в кольце (8-13-членное), например, 9-12 атомов в кольце (9-12-членное), 8-11 атомов в кольце (8-11-членное) или 8, 9 или 10 атомов в кольце (8-, 9- или 10-членное), причем 1, 2 или 3, предпочтительно 1 или 2, атома в кольце необязательно представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод.

Термин "гидрокси" в настоящем документе относится к группе -OH. Термин "меркапто" в настоящем документе относится к группе -SH. Термин "оксо" в настоящем документе относится к группе =O. Термин "амино" в настоящем документе относится к группе -NH₂. Термин "циано" в настоящем документе относится к группе -CN.

Если структура в настоящем документе содержит звездочку "*", то это означает, что хиральный центр в соединении, обозначенный "*", имеет либо R-конфигурацию, либо S-конфигурацию, и содержание соединения в указанной отдельной конфигурации, обозначенной "*", составляет по меньшей мере 90% (например, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, 100% или имеет любое значение между указанными числовыми величинами).

Если структура в настоящем документе содержит обозначение "(RS)", то это означает, что хиральный центр в соединении, обозначенный "(RS)", присутствует как в R-конфигурации, так и в S-конфигурации.

Термин "необязательный" или "необязательно" в настоящем документе означает, что описываемое далее событие или условие может происходить (выполняться) или не происходить (не выполняться), и в описание включены случаи, когда событие или условие происходит (выполняется), и случаи, когда оно не происходит (не выполняется). Например, "необязательно замещенный алкил" или "алкил, необязательно замещенный ..." включает как "незамещенный алкил", так и "замещенный алкил", такие как определено в настоящем документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что представление какой-либо группы, содержащей один или более заместителей, не предполагает наличия какого-либо заместителя или профиля замещения, которые являются стерически неприемлемыми, химически некорректными, не могут быть синтезированы и/или являются нестабильными по природе.

Термин "замещенный" или "замещенный ..." в настоящем документе означает, что один или более атомов водорода при указанном атоме или группе заменены на один или более заместителей, выбранных из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Если заместитель представляет собой оксо (т.е. =O), то 2 атома водорода при одном атоме заменяются на оксо. Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если указанные комбинации обеспечивают химически корректное и стабильное соединение. Под химически корректным и стабильным соединением понимают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдерживать надлежащее выделение из реакционной смеси.

Если конкретно не указано иное, названия заместителей указываются в основной структуре. Например, следует понимать, что если (циклоалкил)алкил указан в списке возможных заместителей, то место присоединения указанного заместителя к основной структуре находится при алкильном фрагменте.

Термин "замещенный одним или более заместителями" в настоящем документе означает, что один или более атомов водорода при указанном атоме или группе независимо заменены на один или более

заместителей, выбранных из указанной группы заместителей. В некоторых вариантах реализации "замещенный одним или более заместителями" означает, что указанный(-ая) атом или группа замещен(-а) 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3, более предпочтительно, 1 или 2, заместителями, независимо выбранными из указанной группы заместителей.

Термин "уходящая группа" относится к атомам или функциональным группам, которые заменяются во время взаимодействия. Примеры уходящих групп включают, но не ограничиваются указанными, галоген, алкоксил и сульфонилокси. Примеры сульфонилокси включают, но не ограничиваются указанными, алкилсульфонилокси (такие как метансульфонилокси (также называемый метансульфонатной группой) и трифторметансульфонилокси (также называемый трифторметансульфонатной группой)) и арилсульфонилокси (такие как *p*-толуолсульфонилокси (также называемый *p*-тозилатной группой) и *p*-нитрофенилсульфонилокси (также называемый *p*-нитрофенилсульфонатной группой)).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые соединения формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и, таким образом, существуют в виде двух или более стереоизомеров. Рацематы указанных изомеров, отдельные изомеры и смеси, обогащенные одним из энантиомеров, а также диастереомеры и смеси, частично обогащенные конкретными диастереомерами, если имеются два хиральных центра, включены в объем настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что в настоящее изобретение включены все отдельные стереоизомеры (например, энантиомеры), рацемические смеси или частично разделенные смеси соединений формулы (I) и, в соответствующих случаях, отдельные таутомерные формы.

Другими словами, в некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены соединения с разной стереоизомерной чистотой, т.е. с диастереомерной или энантиомерной чистотой, представленной разными значениями "э.и." и "д.и.". В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3), такие как описано в настоящем документе, имеют энантиомерную чистоту по меньшей мере 60% э.и. (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% э.и. или любое значение между указанными числовыми величинами). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3), такие как описано в настоящем документе, имеют энантиомерную чистоту более 99,9% э.и. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3), такие как описано в настоящем документе, имеют диастереомерную чистоту по меньшей мере 60% д.и. (например, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% д.и. или любое значение между указанными числовыми величинами). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3), такие как описано в настоящем документе, имеют диастереомерную чистоту более 99,9% д.и.

Термин "энантиомерный избыток" или "э.и." обозначает избыток, в котором один энантиомер присутствует по сравнению с другим. В случае смеси R- и S-энантиомеров энантиомерный избыток в процентах определен как $|R - S| * 100$, где R и S соответствуют мольной или массовой доле энантиомеров в смеси, и $R+S=1$. Если известны значения оптического вращения хирального вещества, то энантиомерный избыток в процентах определен как $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$, где $[\alpha]_{\text{obs}}$ представляет собой оптическое вращение смеси энантиомеров, и $[\alpha]_{\text{max}}$ представляет собой оптическое вращение чистого энантиомера.

Термин "диастереомерный избыток" или "д.и." обозначает избыток, в котором один диастереомер присутствует по сравнению с другим, и определен по аналогии с энантиомерным избытком. Таким образом, в случае смеси диастереомеров, D1 и D2, диастереомерный избыток в процентах определен как $|D1 - D2| * 100$, где D1 и D2 соответствуют мольной или массовой доле соответствующих диастереомеров в смеси, и $D1+D2=1$.

Диастереомерный и/или энантиомерный избыток может быть определен разными аналитическими способами, включая ЯМР-спектроскопию, хиральную колоночную хроматографию и/или оптическую поляриметрию, в соответствии со стандартными протоколами, известными специалисту в данной области техники.

Рацемат можно применять в исходном виде или разделять на составляющие его отдельные изомеры. Разделение может приводить к получению стереохимически чистых соединений или смесей, обогащенных одним или более изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны (см. Allinger N. L. and Eliel E. L. в "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические способы, такие как хроматография с использованием хирального адсорбента. Отдельные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. В качестве альтернативы, отдельные изомеры могут быть выделены химическими способами из смеси путем образования диастереомерных солей с хиральной кислотой (такой как отдельные энантиомеры 10-камфорсульфонокислоты, камфорной кислоты, альфа-бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоновой кислоты и т.д.), фракционной кристаллизации солей и последующего получения одного или обоих разделенных свободных оснований, необязательно повторения способа для получения таким образом любого одного или обоих изомеров, по существу не содержащих другой изомер; т.е. изомера, имеющего оптическую чистоту >95%. В качестве альтернативы, рацемат может быть ковалентно связан с хиральным соединением (вспомогательным веществом) для получения диастереомер-

ров, которые могут быть разделены путем хроматографии или фракционной кристаллизации, после чего хиральное вспомогательное вещество удаляют химическими методами для получения чистых энантиомеров, что известно специалистам в данной области техники.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" включает, но не ограничивается указанными, соли присоединения кислоты, полученные из соединений формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3) и неорганической кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромид, карбонат, бикарбонат, фосфат, сульфат, сульфит, нитрат и т.д.; а также органической кислоты, такие как формиат, ацетат, малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, и соли алкандикарбоновых кислот формулы $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равен 0-4, и т.д. Кроме того, "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения основания, полученные из соединений формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3), содержащих кислотный фрагмент, и фармацевтически приемлемых катионов, например, натрия, калия, кальция, алюминия, лития и аммония.

Кроме того, если соединение, описанное в настоящем документе, получают в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли присоединения кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, то соль присоединения кислоты, в частности, фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, может быть получена из основания соединения путем растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с традиционными способами получения солей присоединения кислоты. Специалисту в данной области техники будут понятны разные методики синтеза, которые можно применять, не проводя излишнюю экспериментальную работу, для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты или солей присоединения основания.

Термин "сольваты" обозначает формы с присоединенным растворителем, которые содержат либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество растворителя. Некоторые соединения склонны к удерживанию молекул растворителя в фиксированном мольном отношении в твердом состоянии с образованием, таким образом, сольвата. Если растворитель представляет собой воду, то образующийся сольват называют гидратом, если растворитель представляет собой спирт, то образующийся сольват называют алкоголятом. Гидраты образуются в результате объединения одной или более молекул воды с одной молекулой вещества, при котором вода сохраняет молекулярное состояние H_2O . В результате указанного объединения могут образовываться один или более гидратов, например, гемигидрат, моногидрат и дигидрат.

Термин "дейтерированные соединения" обозначает соединения, в которых один или более, например, 1, 2 или 3, атомов водорода заменены на изотоп дейтерия. При этом содержание изотопа дейтерия при положении, в котором он заменяет водород (степень дейтерирования), должно по меньшей мере превышать природное содержание изотопа дейтерия. В некоторых вариантах реализации дейтерированное соединение формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3) имеет степень дейтерирования по меньшей мере 50% (например, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% или любое значение между указанными числовыми величинами). В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или подформулы (I-1), (I-2), (I-3) имеет степень дейтерирования более 99,9% и вплоть до 100%.

В настоящем документе термины "группа", "радикал" и "фрагмент" являются синонимами и обозначают функциональные группы или фрагменты молекул, которые могут быть присоединены к другим фрагментам молекул.

Термин "лечение", "лечить" или "способ лечения" в отношении заболевания или нарушения относится к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, субъекту, который страдает от заболевания или нарушения, или у которого имеется симптом заболевания или нарушения, для излечения, заживления, ослабления, облегчения, изменения, устранения, снижения, улучшения состояния или воздействия на заболевание или нарушение, симптомы заболевания или нарушения. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание, восприимчивое к ингибированию ERK, предпочтительно рак.

Термин "предотвращать" или "предотвращение" в отношении заболевания или нарушения относится к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, субъекту, у которого имеется предрасположенность к заболеванию или нарушению или риск появления заболевания или нарушения, для предотвращения или замедления появления заболевания или нарушения у субъекта. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание, восприимчивое к ингибированию ERK, предпочтительно рак.

Термины "обработка", "приведение в контакт" и "взаимодействие" в контексте химической реакции обозначают добавление или смешение двух или более реагентов в соответствующих условиях для получения указанного и/или желаемого продукта. Следует понимать, что взаимодействие, которое приводит к

получению указанного и/или желаемого продукта, не обязательно может происходить непосредственно при объединении двух добавляемых изначально реагентов, т.е. могут иметься одно или более промежуточных соединений, которые образуются в смеси, из которых в конечном итоге образуется указанный и/или желаемый продукт.

Термин "эффективное количество" в настоящем документе относится к количеству соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, которое эффективно "лечит" или "предотвращает", в соответствии с приведенным выше определением, заболевание или нарушение, восприимчивое к ингибированию ERK, у субъекта. Эффективное количество может вызывать любые изменения, которые поддаются наблюдению или измерению, у субъекта, такие как описано в приведенных выше определениях терминов "лечение", "лечить", "способ лечения", "предотвращение" или "предотвращать". Например, в случае рака эффективное количество может снижать число раковых или опухолевых клеток; уменьшать размер опухоли; подавлять или останавливать инфильтрацию опухолевых клеток в периферические органы, включая, например, распространение опухоли в мягкие ткани и кости; подавлять и останавливать метастазы опухоли; подавлять и останавливать рост опухоли; облегчать до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком; снижать заболеваемость и смертность; улучшать качество жизни; или обеспечивать комбинацию указанных эффектов. Эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для облегчения симптомов заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK. Термин "эффективное количество" также может относиться к количеству соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, которое эффективно ингибирует активность ERK у субъекта.

Термин "ингибирование" или "подавление" обозначает снижение биологической активности или активности процесса относительно исходного уровня. "Ингибирование ERK" относится к снижению активности ERK в результате прямого или опосредованного ответа на наличие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, по сравнению с активностью ERK в отсутствие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Снижение активности может быть вызвано непосредственным взаимодействием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, с ERK, или же взаимодействием соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, с одним или более другими факторами, которые в свою очередь влияют на активность ERK. Например, присутствие соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящем документе, может снижать активность ERK путем непосредственного связывания ERK, путем непосредственного или опосредованного воздействия на другой фактор, который снижает активность ERK, или путем непосредственного или опосредованного уменьшения количества ERK, присутствующего в клетке или организме.

Термин "субъект" в настоящем документе обозначает млекопитающих и животных, не являющихся млекопитающими. Млекопитающее обозначает любого члена класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь указанными, человека; приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе и другие виды обезьян и мартышек; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и т.д. Примеры животных, не являющихся млекопитающими, включают, но не ограничиваются указанными, птиц и т.д. Термин "субъект" не указывает на конкретный возраст или пол.

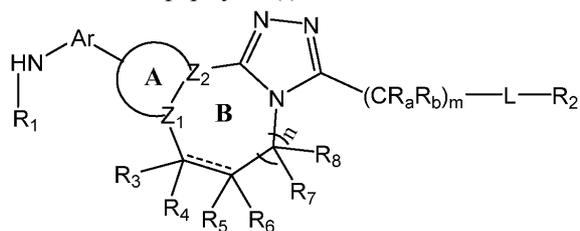
Термин "фармацевтически приемлемый" означает, что вещество, обозначаемое указанным термином, подходит для получения фармацевтической композиции и в целом является безопасным, нетоксичным и не является нежелательным по биологическим или иным причинам, в частности, для фармацевтического применения у человека.

Термин "примерно" в настоящем документе обозначает приблизительно, порядка, ориентировочно или около. Если термин "примерно" используют в отношении числового диапазона, то он модифицирует указанный диапазон, расширяя его границы выше и ниже представленных числовых значений. В общем случае, термин "примерно" используют в настоящем документе для модификации числового значения выше и ниже указанной величины на 20% погрешность.

Технические и научные термины, используемые в настоящем документе и не имеющие конкретного определения, имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Варианты реализации изобретения

Вариант реализации 1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантимеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где

Z₁ и Z₂ независимо представляют собой N или S, и  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, выбранных из N, O или S; причем указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₁₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН и -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), при этом каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия;

L отсутствует, или L представляет собой -NR_c, O или S; R_c представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия;

R₁ выбран из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), -(C₁₋₆алкил)-(C₃₋₈циклоалкила), -(C₁₋₆алкил)-(3-8-членного гетероциклила), -(C₁₋₆алкил)фенила, -(C₁₋₆алкил)гетероарила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила, гетероарила, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

R₂ выбран из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), -(C₁₋₆алкил)-(C₃₋₈циклоалкила), -(C₁₋₆алкил)-(3-8-членного гетероциклила), -(C₁₋₆алкил)фенила, -(C₁₋₆алкил)гетероарила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и оксо;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, при этом каждый из указанного C₃₋₆циклоалкила или 4-6-членного гетероциклила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;  представляет собой двойную связь или простую связь, и если  представляет собой двойную связь, то R₃ и R₅ отсутствуют;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, -CN, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкил)фенила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или любые два из R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ совместно

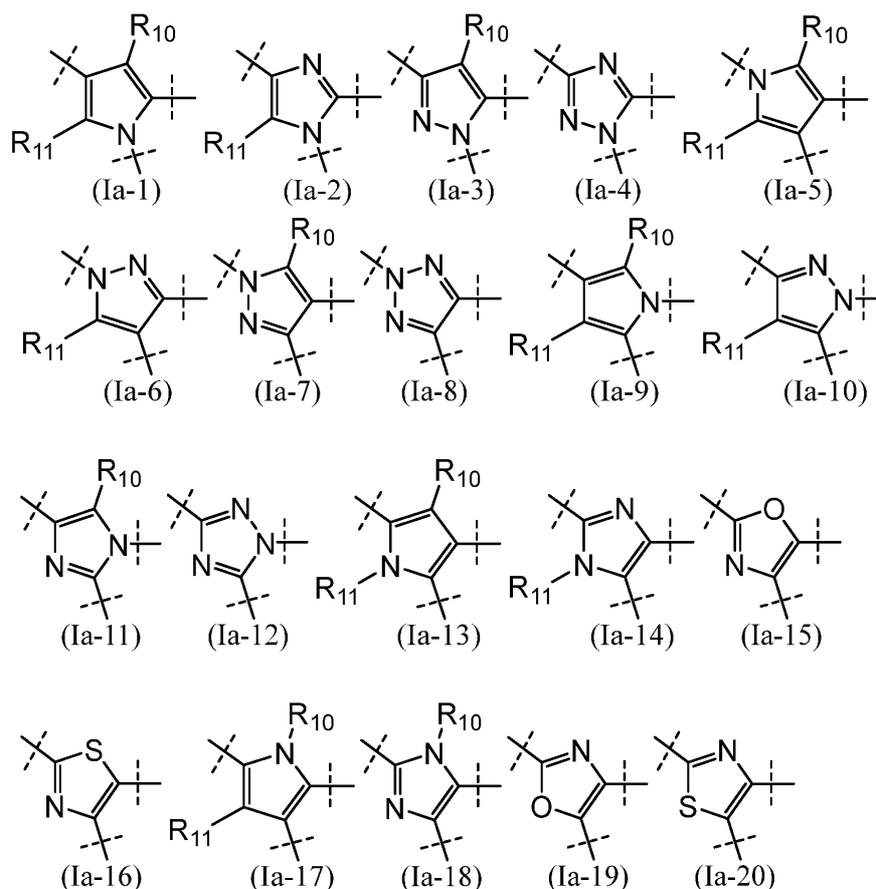
с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют 8-13-членное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S; при этом указанное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидроксид, меркапто, амина, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или R₃ и R₄ совместно, R₅ и R₆ совместно или R₇ и R₈ совместно представляют собой оксо;

n равен 0, 1 или 2;

m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

Вариант реализации 2. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или тауто-

меры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что выбран из:

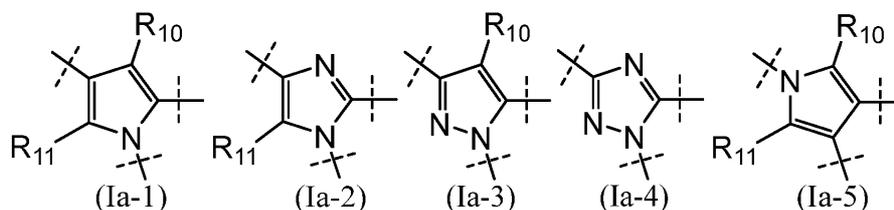


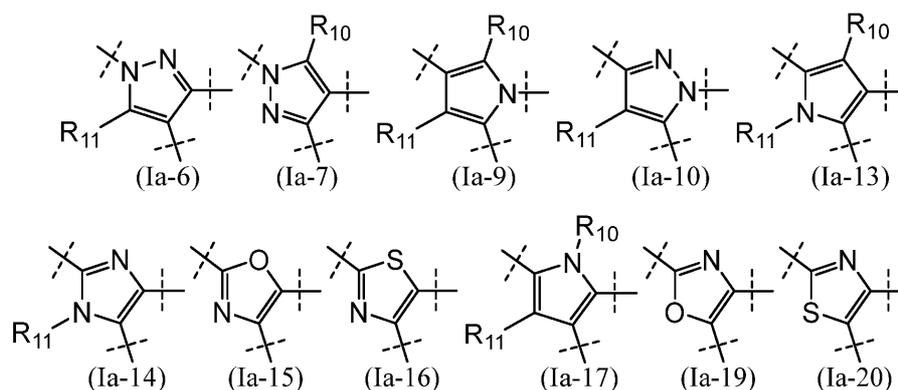
где R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидроксид, амина, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН и -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), при этом каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия.

Вариант реализации 3. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или тауто-



выбран из:



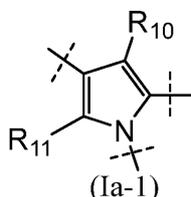


где R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила.

Вариант реализации 4. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 3 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что



представляет собой

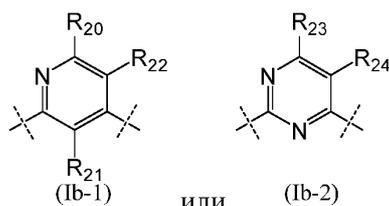


и R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, галогена и C₁₋₆алкила.

Вариант реализации 5. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов реализации 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, гидроксид, амино, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, фенила и гетероарила, причем каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия.

Вариант реализации 6. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 5 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag выбран из пиридила, пиримидинила, пиримидинила, пиримидинила, пиримидинила, 1,3,5-триазинила, 1,2,4-триазинила и тиазолила (более предпочтительно, Ag выбран из пиридила, пиримидинила и 1,3,5-триазинила), каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила.

Вариант реализации 7. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 6 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой



где R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₂₄ независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила.

Вариант реализации 8. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов реализации 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры

или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$, 3-6-членного гетероциклила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила или C_{1-6} галогеналкила.

Вариант реализации 9. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 8 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 представляет собой гетероарил, выбранный из пиразолила, пиридила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[с]пиразолила и 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридила, где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и 3-6-членного гетероциклила.

Вариант реализации 10. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 9 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и оксетанила.

Вариант реализации 11. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов реализации 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо.

Вариант реализации 12. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 11 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 представляет собой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$ и C_{1-6} алкоксила.

Вариант реализации 13. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 11 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из 1,2,5-оксадиазолила, индолила, индолинила, хинолинила, изохинолинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, бензо[d]изоксазолила, тиенила, индазолила и пирролила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, оксо и $-CN$.

Вариант реализации 14. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 11 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 представляет собой насыщенный моноциклический C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный одним

или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} галогеналкила.

Вариант реализации 15. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов реализации 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что m равен 0, 1 или 2.

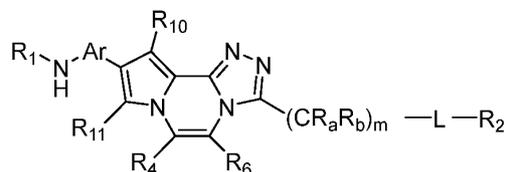
Вариант реализации 16. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов реализации 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид и C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена.

Вариант реализации 17. Соединение формулы (I) согласно любому из вариантов реализации 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S.

Вариант реализации 18. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из соединений 1-322.

Вариант реализации 19. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что n равен 0, --- представляет собой двойную связь, R_3 и R_5 отсутствуют, R_4 и R_6 независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

Вариант реализации 20. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 19 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-1)



(I-1)

где

R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и 3-6-членного гетероцикла;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила и гетероарила, причем каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо;

R_4 и R_6 независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6}алкил)-ОН$;

m равен 0, 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, водорода или C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы

в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-6} -циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S;

указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом.

Вариант реализации 21. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 20 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающиеся тем, что

R_1 представляет собой пирозолил, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила;

Ar представляет собой пиримидинил, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, и галогена;

R_2 выбран из C_{1-6} -галогеналкила или фенила, причем указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена;

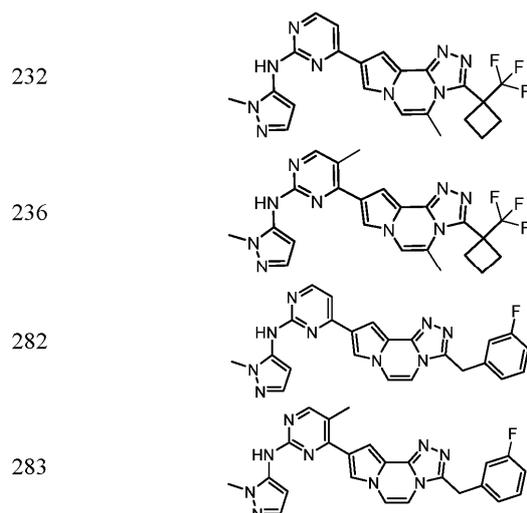
R_{10} и R_{11} представляют собой водород; m равен 0 или 1;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода или C_{1-6} -алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} -циклоалкил; и

L отсутствует, или L представляет собой NH или O.

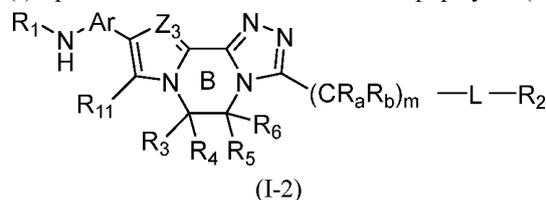
Вариант реализации 22. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

Соединение	Структура
2	
39	
40	
41	
45	
212	
231	



Вариант реализации 23. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что n равен 0,  представляет собой простую связь, R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и $-(C_{1-6}алкил)фенила$; или любая пара из R_3 и R_4 или R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо.

Вариант реализации 24. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 23 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-2)



где

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-OH$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила, причем каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-(C_{1-6}алкил)-OH$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$, насыщенного 3-6-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила, причем каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо;

Z_3 представляет собой CR_{10} или N;

R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и $-(C_{1-6}алкил)фенила$; или любая пара из R_3 и R_4 или R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6}алкил)-OH$;

m равен 0, 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси или C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно

с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, где указанный 3-6-членный гетероциклил представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-6} -циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S;

указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом.

Вариант реализации 25. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 24 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что

R_1 выбран из насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного 3-8-членного гетероциклила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, галогена, $-(C_{1-6}$ -алкил)-OH, C_{1-6} -алкоксила, $-(C_{1-6}$ -алкил)-O- $(C_{1-6}$ -алкила) и насыщенного моноциклического 3-6-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S;

Ar представляет собой гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, и галогена;

R_2 выбран из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, фенила и гетероарила, при этом указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкоксила и оксо;

Z_3 представляет собой CR_{10} или N;

R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, $-(C_{1-6}$ -алкил)-O- $(C_{1-6}$ -алкила) и $-(C_{1-6}$ -алкил)фенила; или любая пара из R_3 и R_4 или R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} -циклоалкил или насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероциклил, содержащий

1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо;

m равен 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода и галогена; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} -циклоалкил;

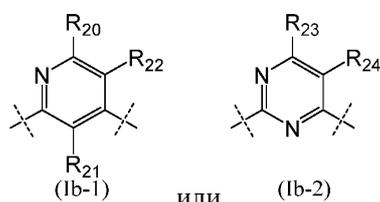
R_{10} и R_{11} представляют собой водород;

L отсутствует, или L представляет собой O.

Вариант реализации 26. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 25 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R₁ выбран из морфолинила, тиоморфолинила и гетероарила, где указанный гетероарил выбран из пиразолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[с]пиразолила, 1,2,4-триазолила, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридила, 1,3,4-гиадиазолила и пиридила, и каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, галогена, -(C₁₋₆алкил)-ОН, C₁₋₆алкоксила, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила) и оксетанила.

Вариант реализации 27. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 24 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила и 1,3,5-триазиныла; где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, и галогена.

Вариант реализации 28. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 27 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой



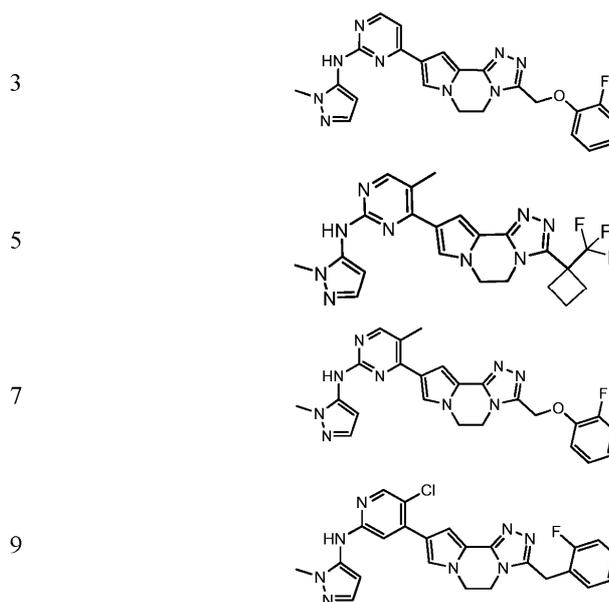
где R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₂₄ независимо выбраны из водорода, галогена и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия.

Вариант реализации 29. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 24 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R₂ выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, фенила и гетероарила, где указанный гетероарил выбран из изоксазолила, 1,2,5-оксадиазолила, пиразолила, оксазолила, пиридила, триазолила, изотиазолила, тиенила и бензо[d]изоксазолила; причем каждый из указанного фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и оксо.

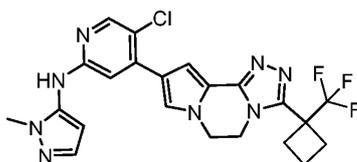
Вариант реализации 30. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из:

Соединение

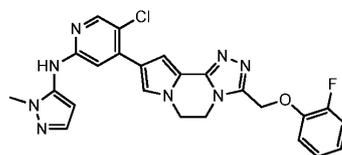
Структура



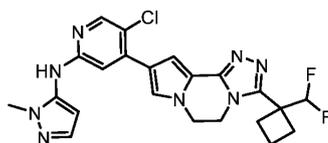
20



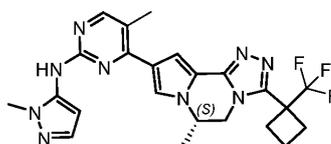
23



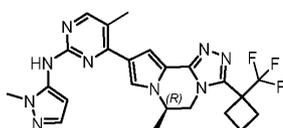
46



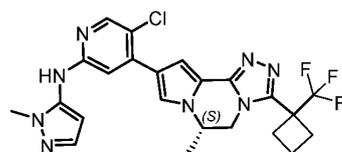
47



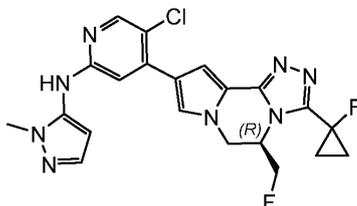
48



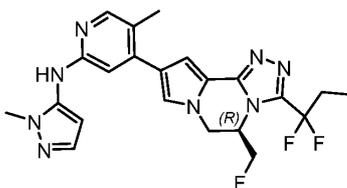
50



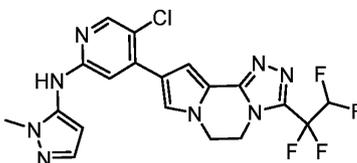
56



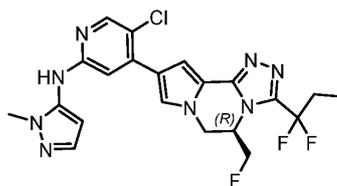
57



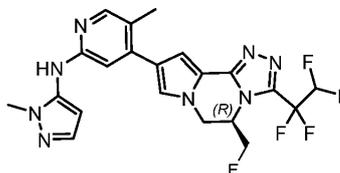
58



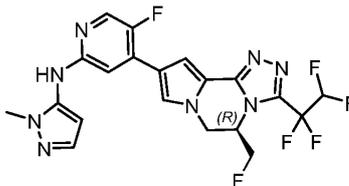
61



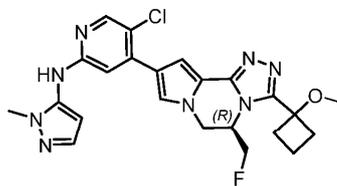
62



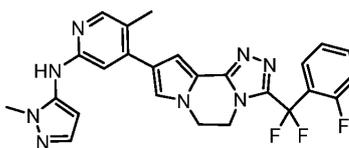
63



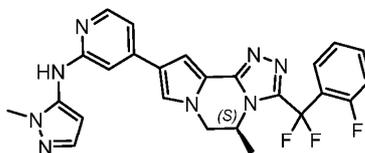
64



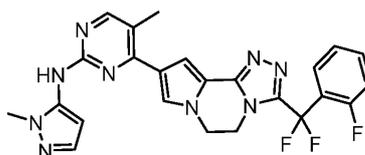
68



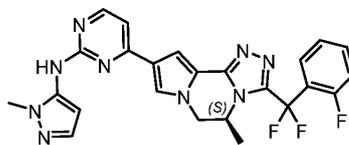
69

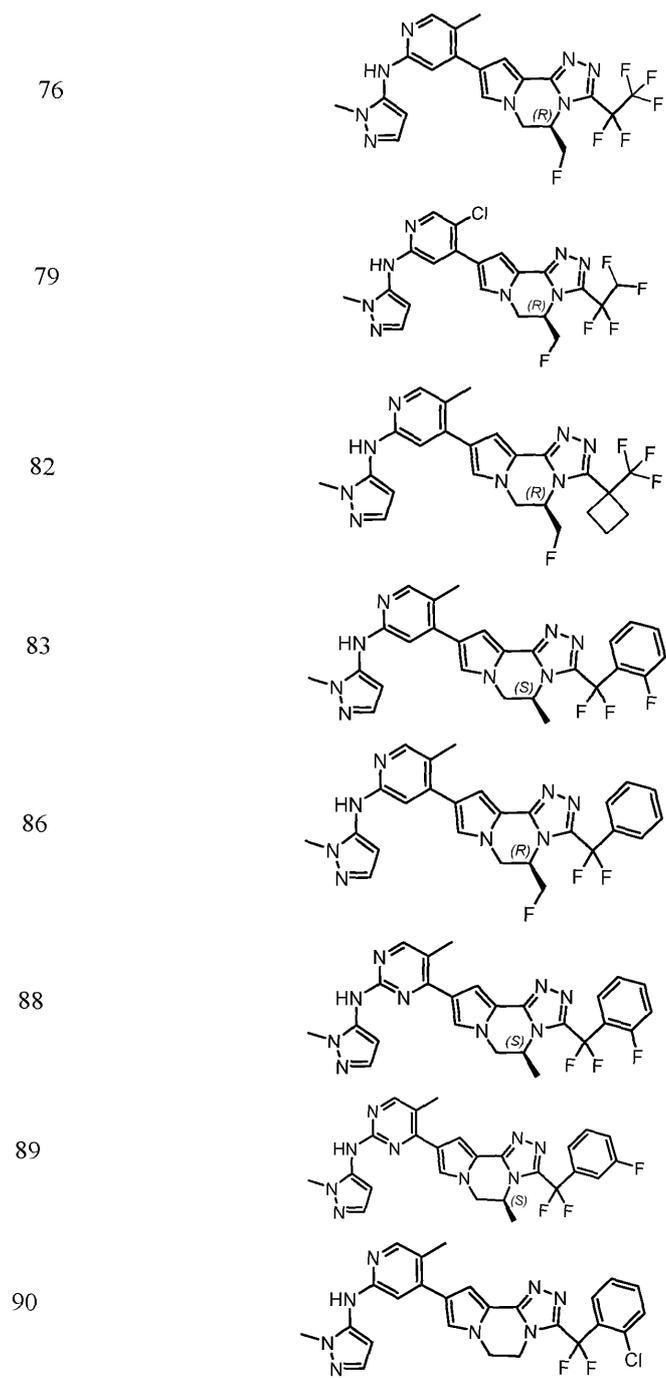


70

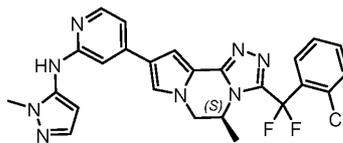


71

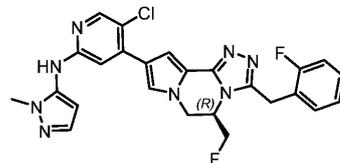




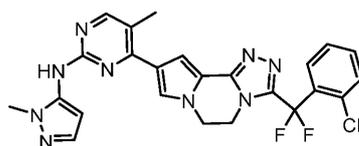
91



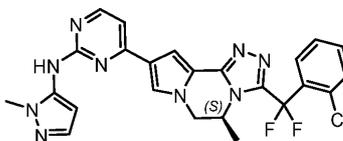
92



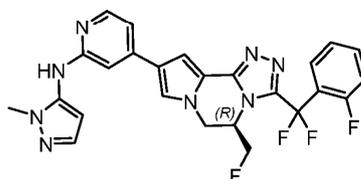
94



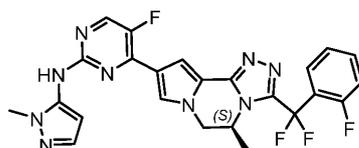
95



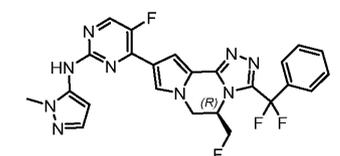
96



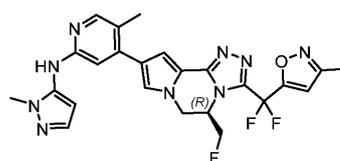
97



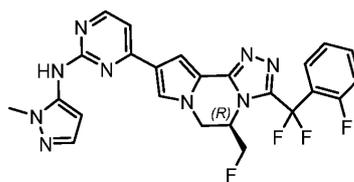
98



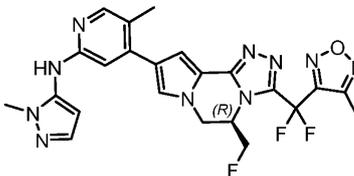
99



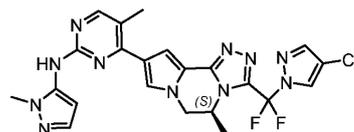
100



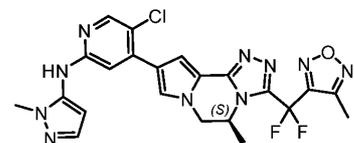
101



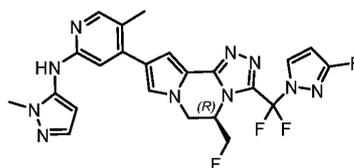
102



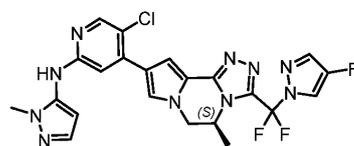
103



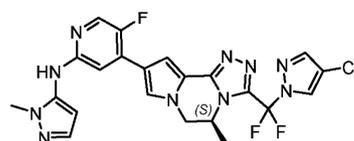
104



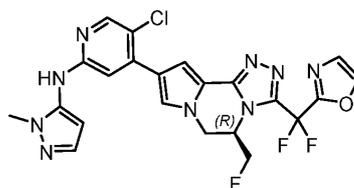
108

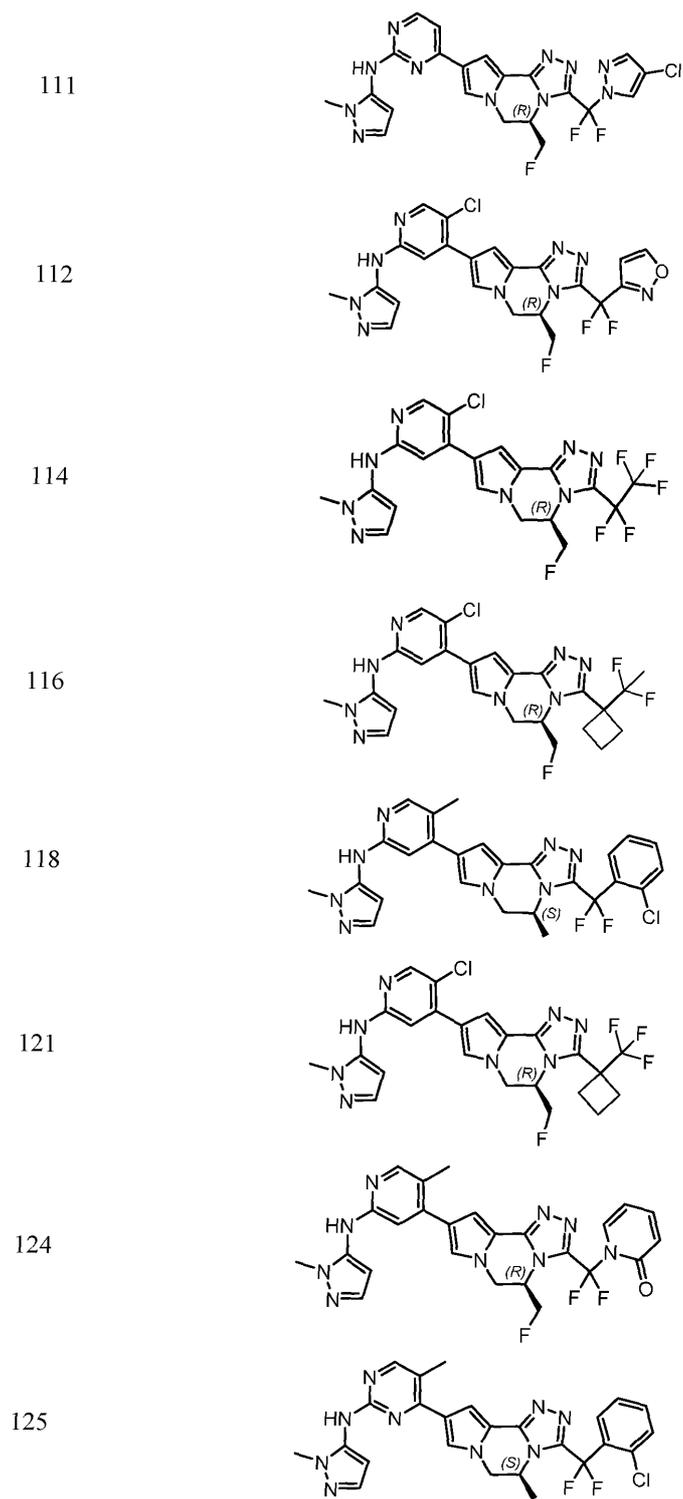


109

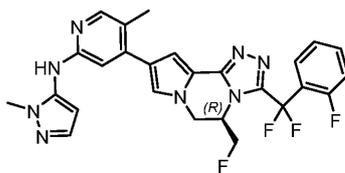


110

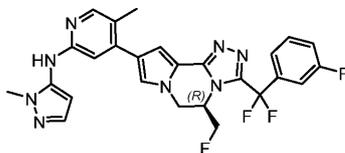




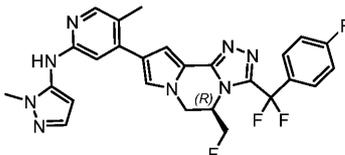
126



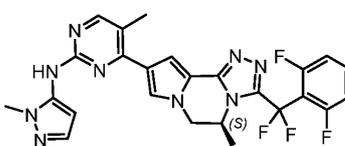
127



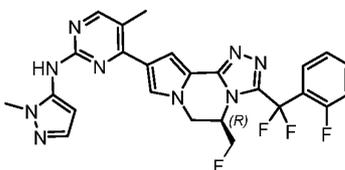
128



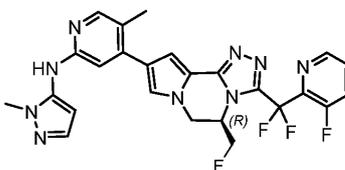
130



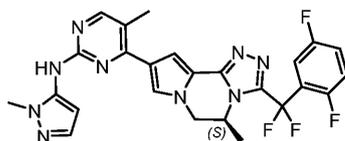
131



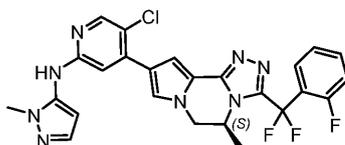
133



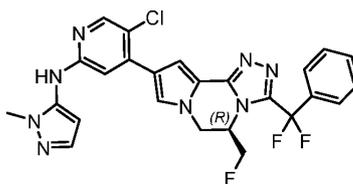
134



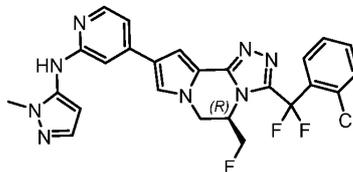
135



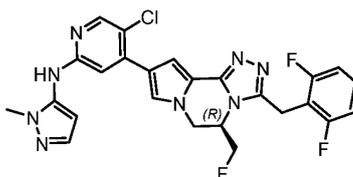
137



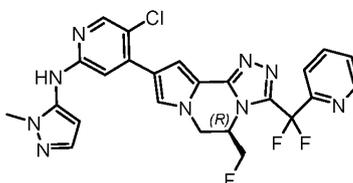
138



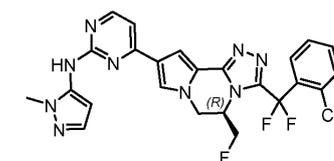
139



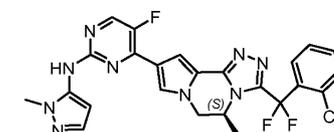
141



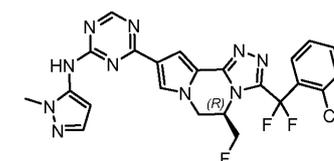
142



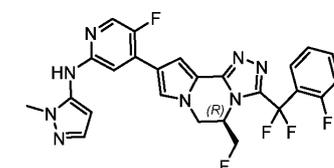
143



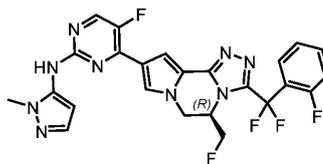
144



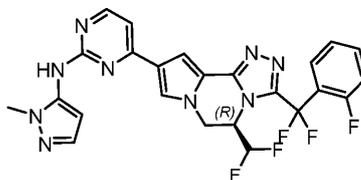
145



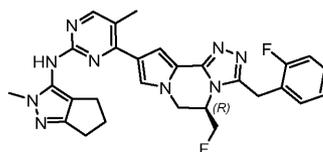
148



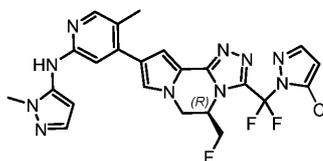
149



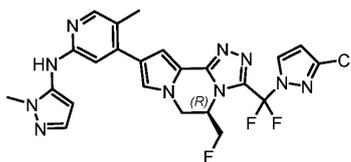
150



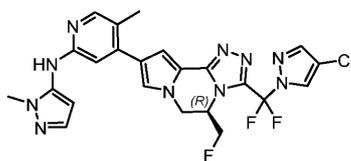
151



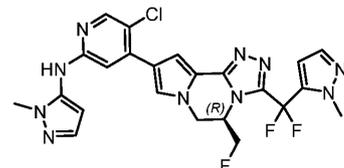
152



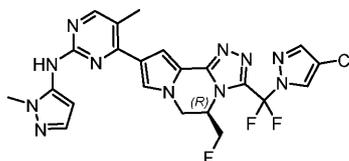
153



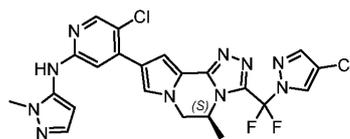
154



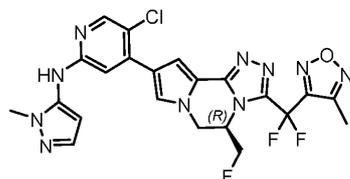
156



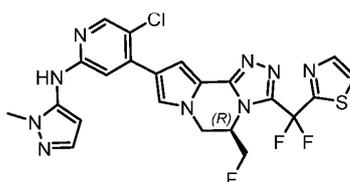
157



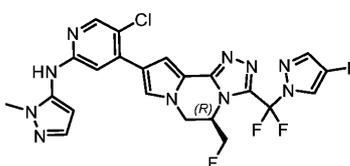
158



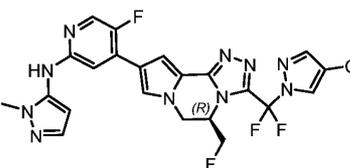
161



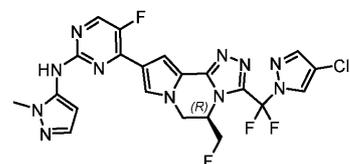
163



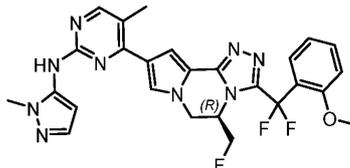
164



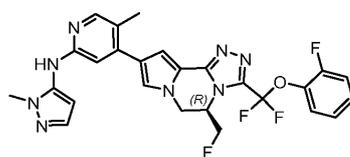
166



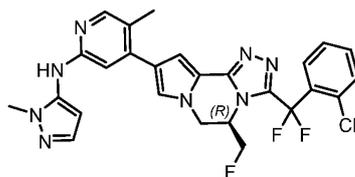
167



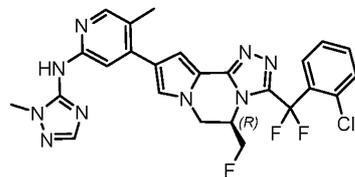
170



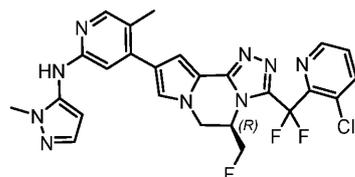
172



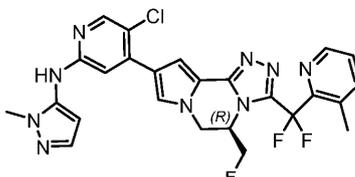
173



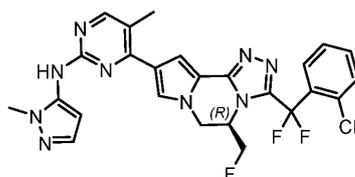
174



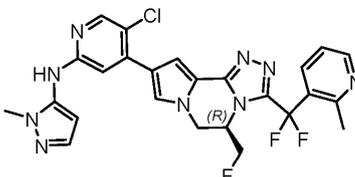
175



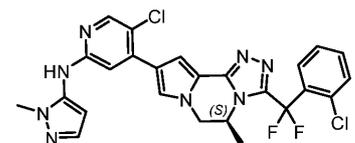
176



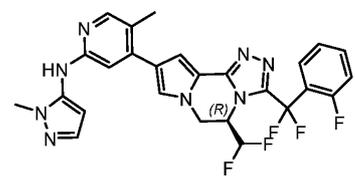
177



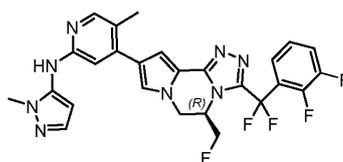
178



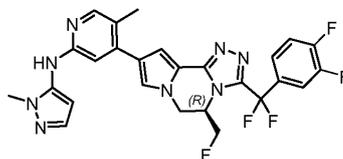
179



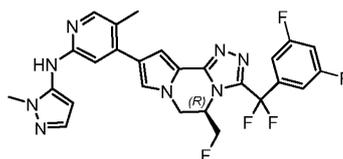
180



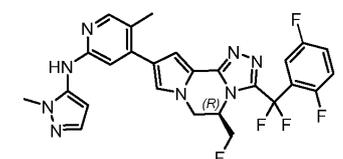
181



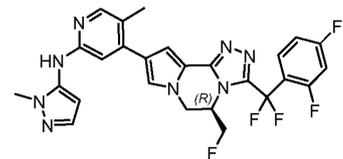
182



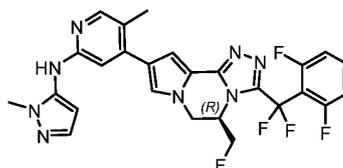
183



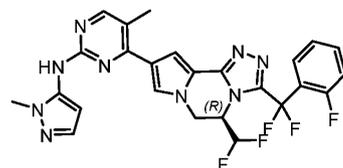
184



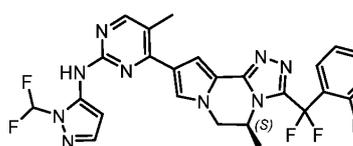
185



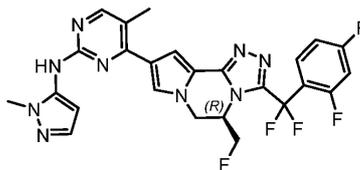
186



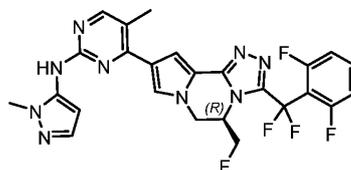
187



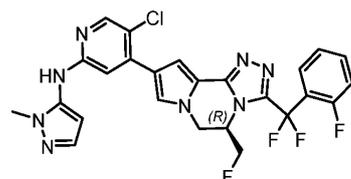
188



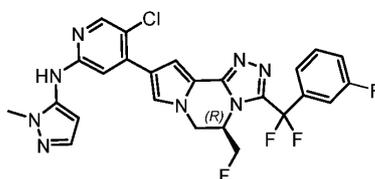
189



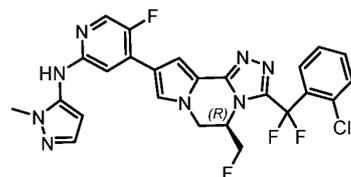
190



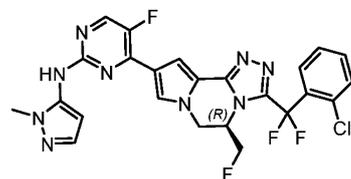
191



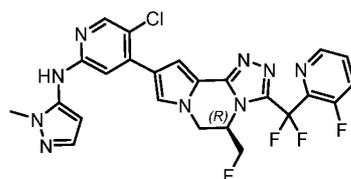
192



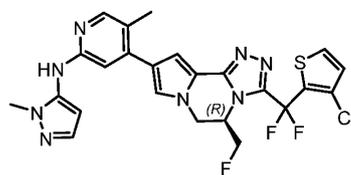
193



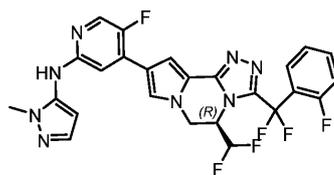
194



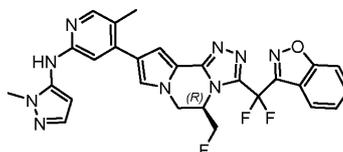
195



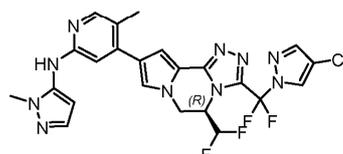
196



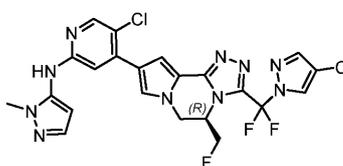
197



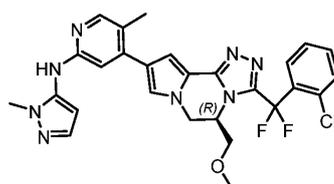
198



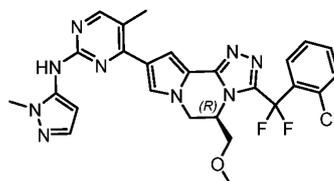
200



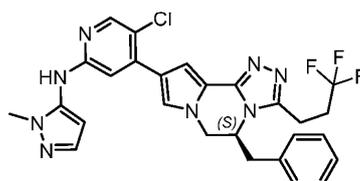
201



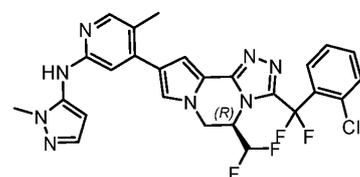
202



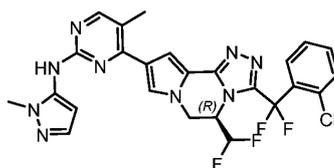
203



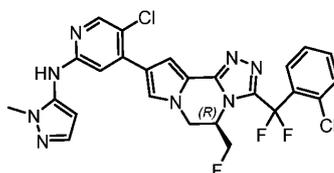
204



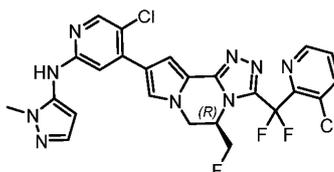
205



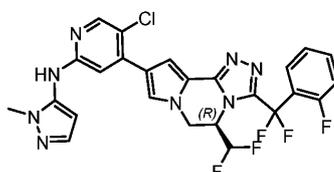
206



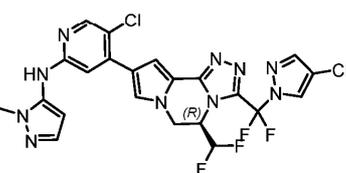
207



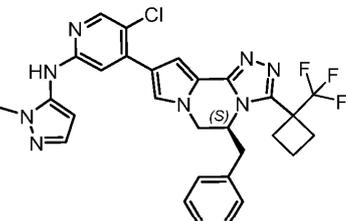
208



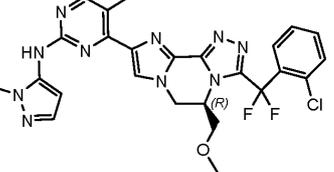
209



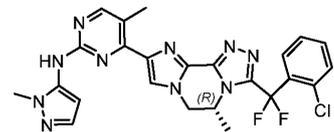
210



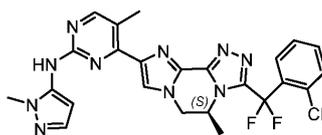
220



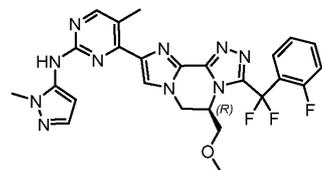
221



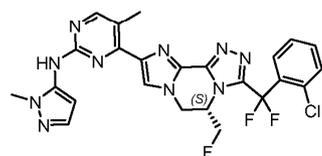
222



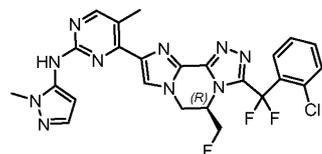
223



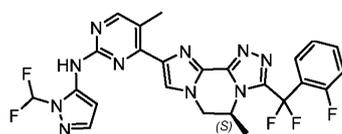
224



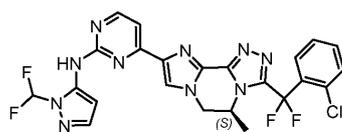
225



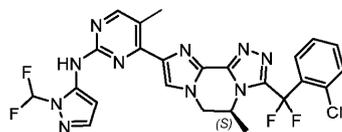
226



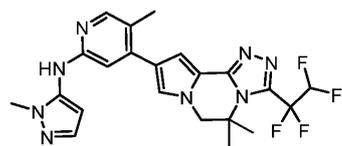
227



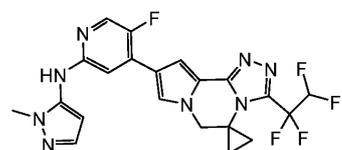
228



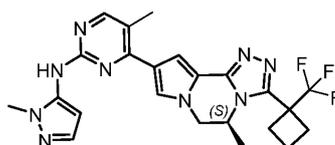
234



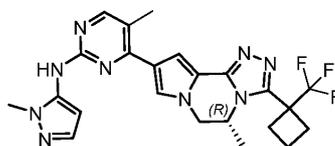
235



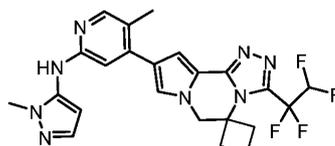
238



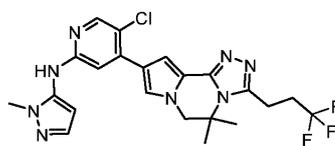
239



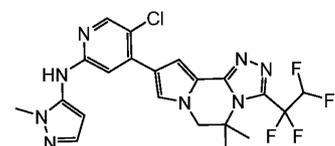
242



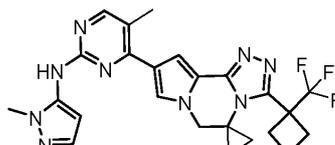
247



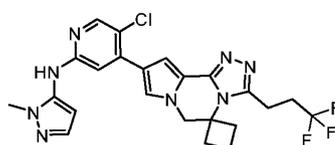
249



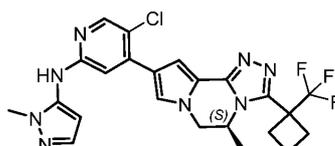
250



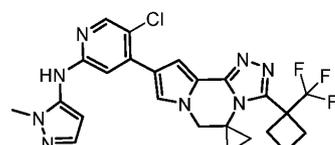
253



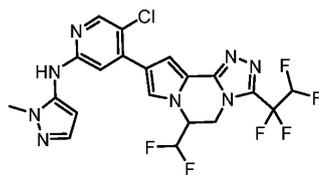
256



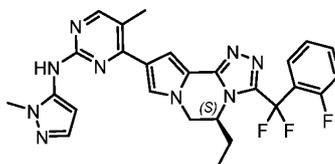
259



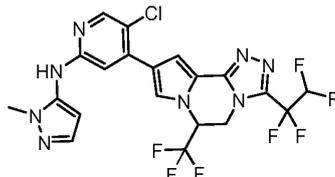
260



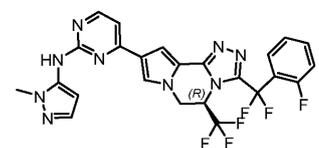
265



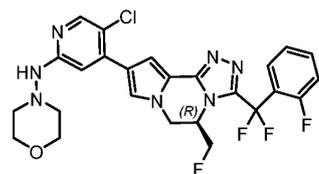
270



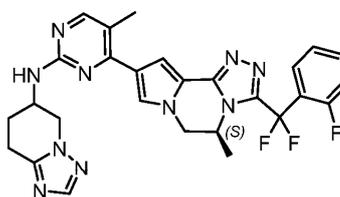
273



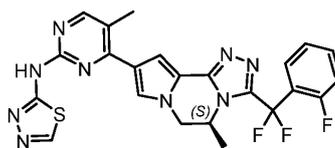
274



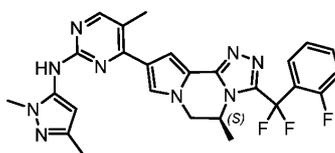
280



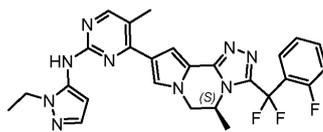
287



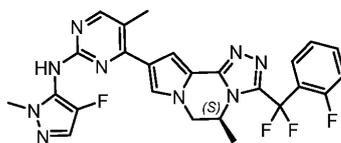
288



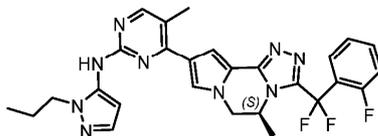
289



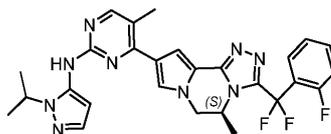
290



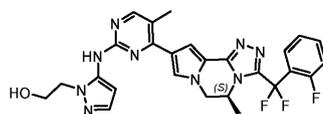
291



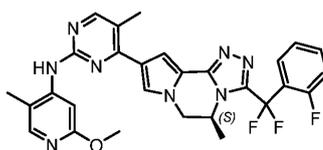
292



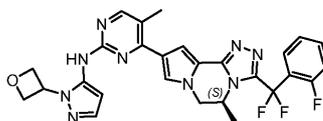
293



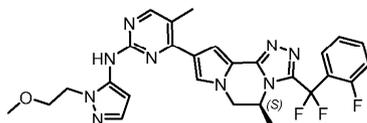
294



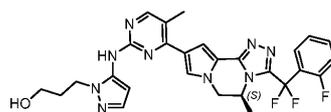
295



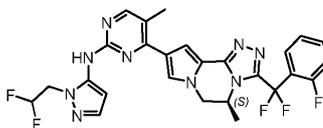
296



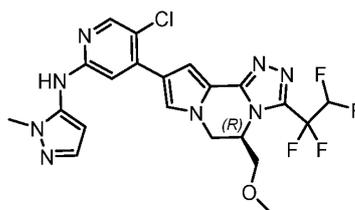
297



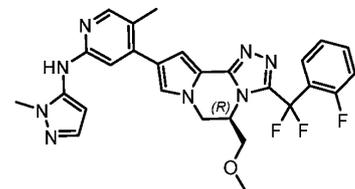
298



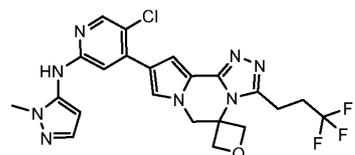
301



303

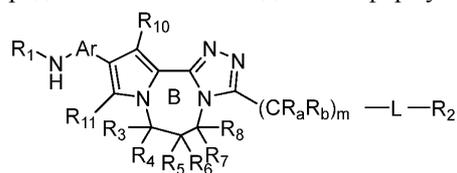


305



Вариант реализации 31. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что n равен 1, **-----** представляет собой простую связь, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкоксила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси и C_{1-6} алкоксила; или любые два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют 9-12-членное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O или S; причем указанное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, amino, C_{1-6} алкила и -CN.

Вариант реализации 32. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 31 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-3)



(I-3)

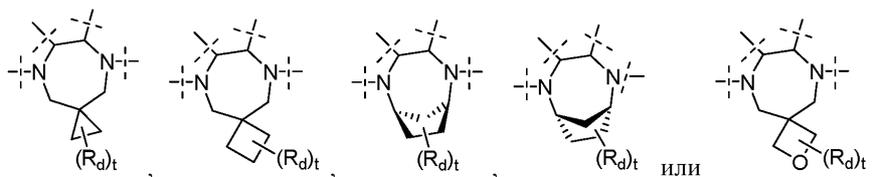
где

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-OH$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила; причем каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила, причем каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкоксила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси и C_{1-6} алкоксила; или любые два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют



R_d выбран из водорода или галогена, t равен 0, 1, 2 или 3;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и $-(C_{1-6}алкил)-ОН$;

m равен 0, 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной или C_{1-6} алкильной группы; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл, где указанный 4-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 4-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного C_{3-6} циклоалкила или 4-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S;

указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом.

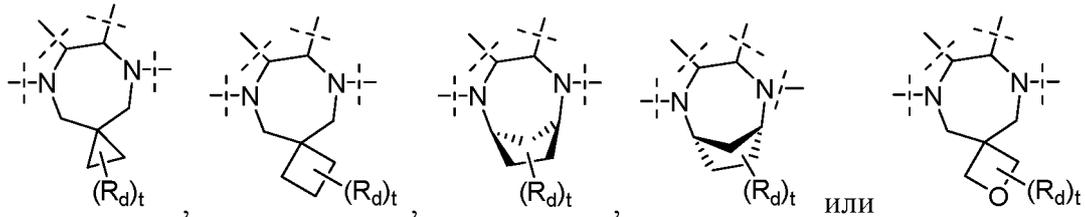
Вариант реализации 33. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 32 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что

R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила; причем каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия;

Ar представляет собой гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом; при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила, при этом указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной, C_{1-6} алкильной или C_{1-6} алкоксильной группы; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидроксильной и C_{1-6} алкоксильной группы; или любые два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом B образуют



R_d выбран из водорода и галогена, t равен 0, 1, 2 или 3;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; m равен 0, 1 или 2;

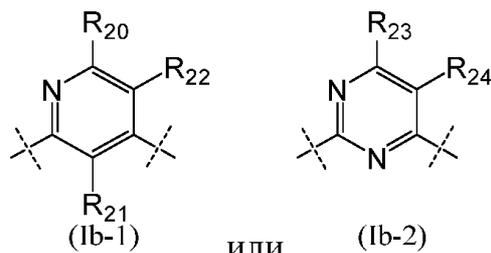
R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид и C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH или O.

Вариант реализации 34. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 32 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 выбран из: (1) C_{1-6} алкила, (2) $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, (3) насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкоксила, (4) насыщенного моноциклического 6-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранных из N, O и S, и (5) гетероарила, выбранного из пиразолила, пиридила и изоксазолила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия.

Вариант реализации 35. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 32 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой гетероарил, выбранный из пиридила и пиримидинила; где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила.

Вариант реализации 36. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 35 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой



где R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} и R_{24} независимо выбраны из водорода, галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила.

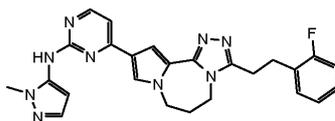
Вариант реализации 37. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 32 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры, диастереомеры или таутомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 выбран из: (1) $-CN$, (2) C_{1-6} галогеналкила, (3) насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} галогеналкила, (4) фенила, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и $-CN$, и (5) гетероарила, выбранного из 1,2,5-оксадиазолила, индолинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, пиразолила, индазолила и пирролила, где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$ и C_{1-6} алкила.

Вариант реализации 38. Соединение формулы (I) согласно варианту реализации 32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из:

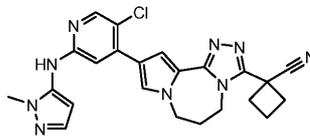
Соединение

Структура

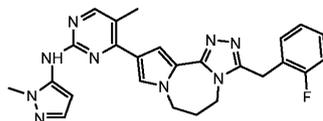
1



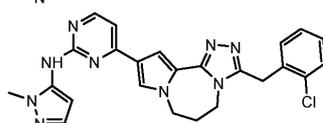
4



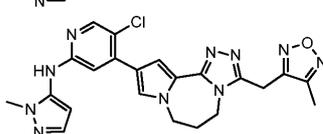
6



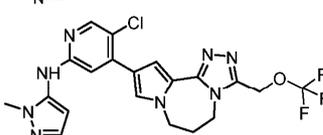
8



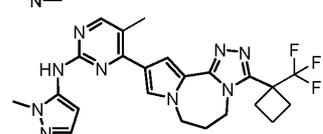
10



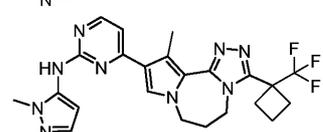
11



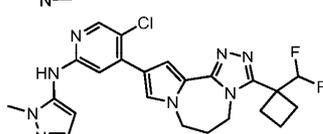
12



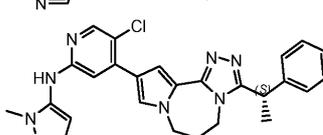
13



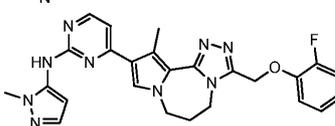
14



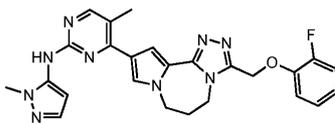
15



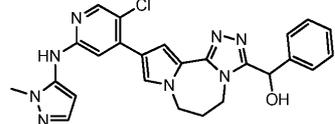
16



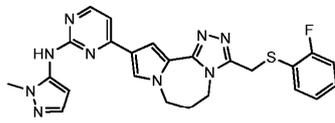
17



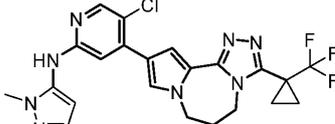
18



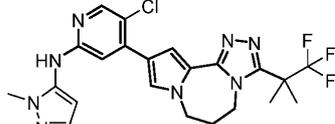
19



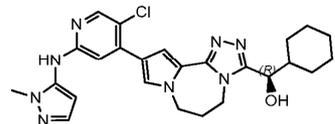
21



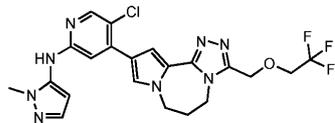
22



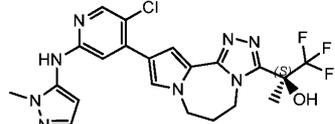
24



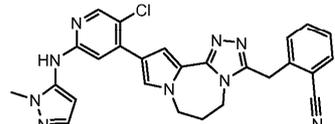
25



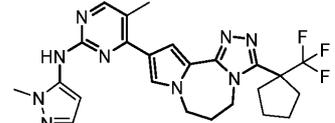
26



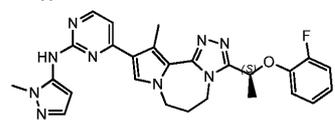
27



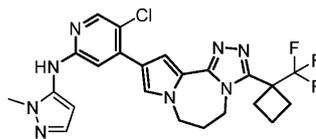
28



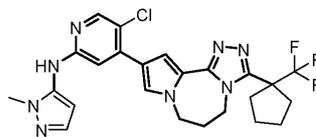
29



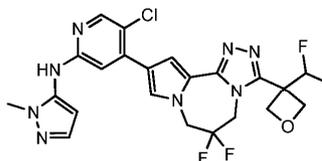
30



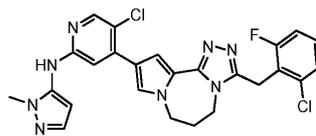
31



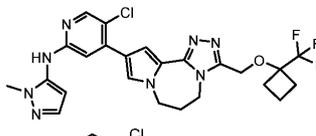
32



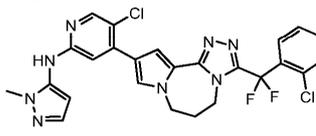
33



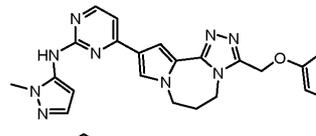
34



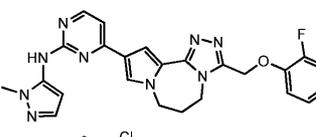
35



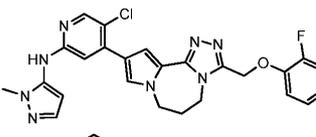
36



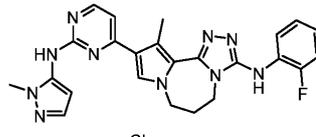
37



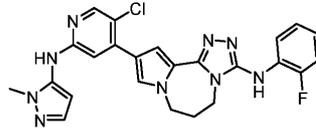
38



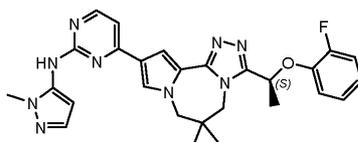
42



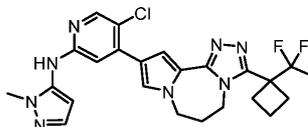
43



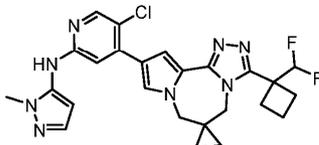
44



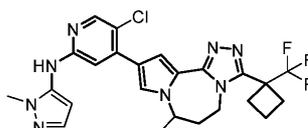
49



51



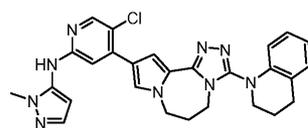
52



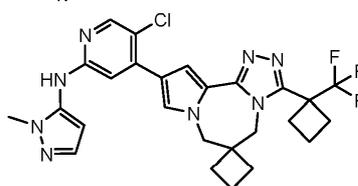
53



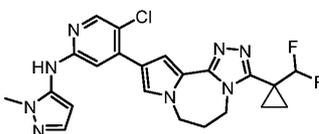
54



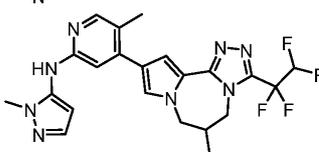
55



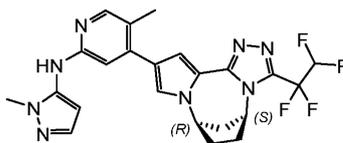
59



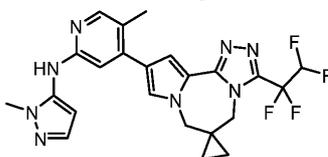
60



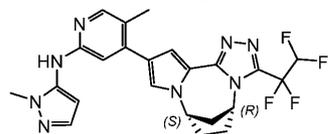
65



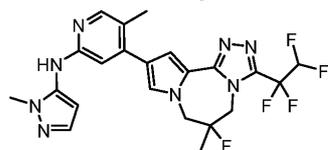
66



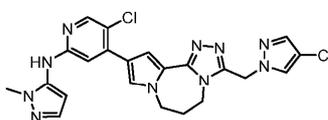
67



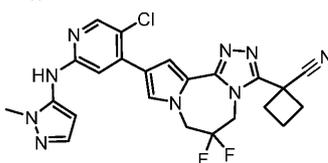
72



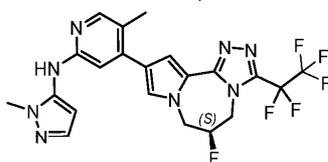
73



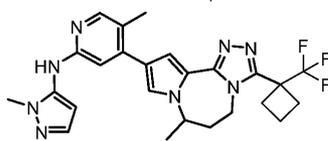
74



75



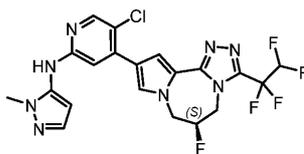
77



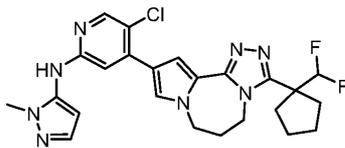
78



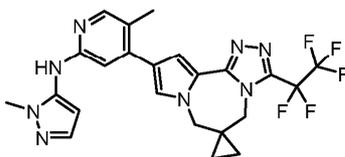
80



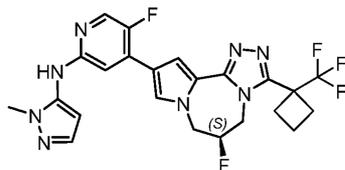
81



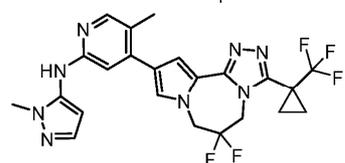
84



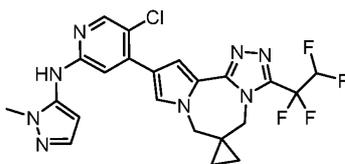
85



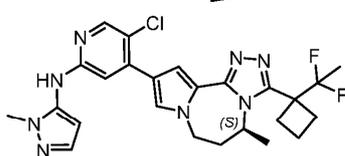
87



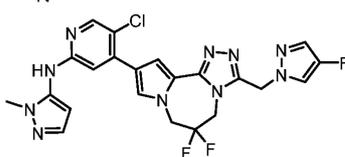
93



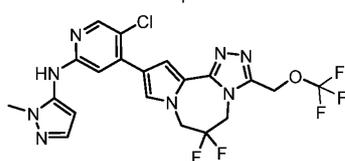
105



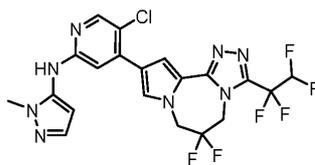
106



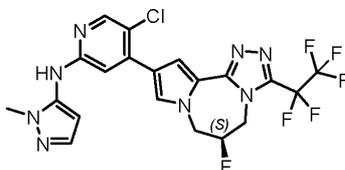
107



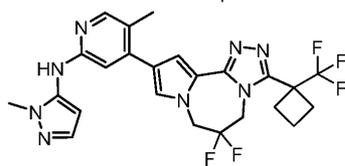
113



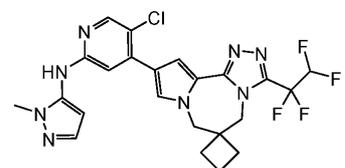
115



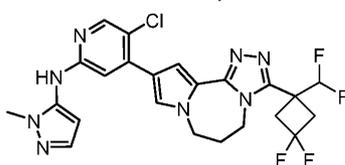
117



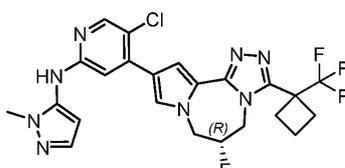
119



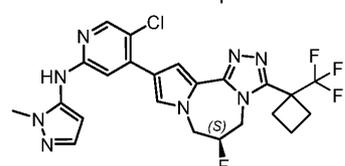
120



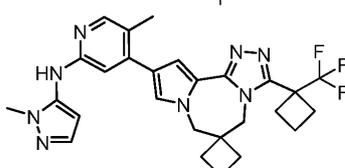
122



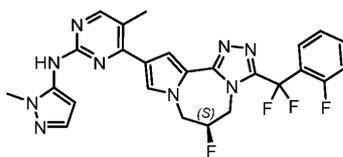
123



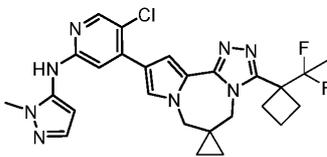
129



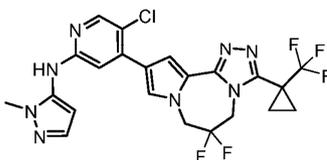
132



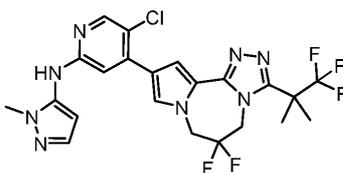
136



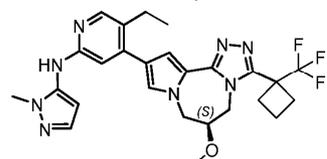
140



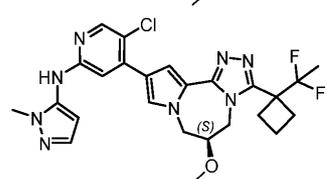
146



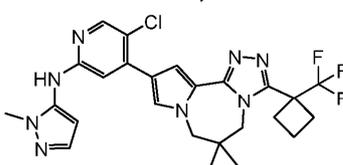
147



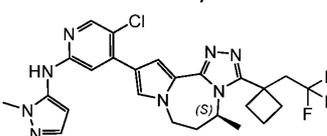
155



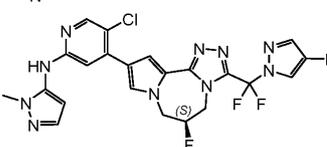
159



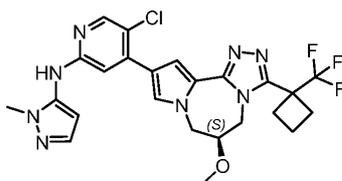
160



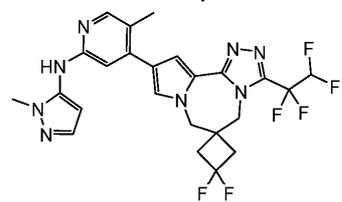
162



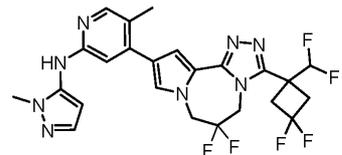
165



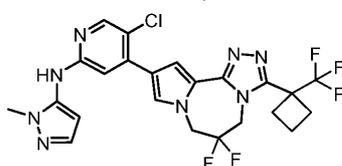
168



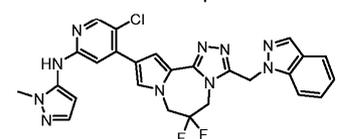
169



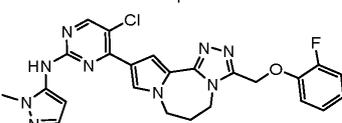
171



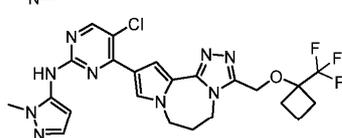
199



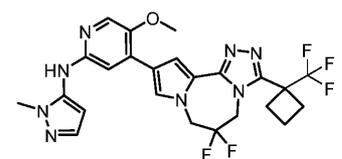
211



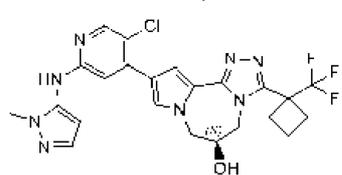
213



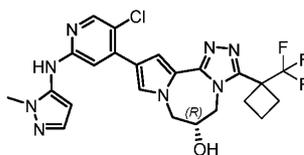
214



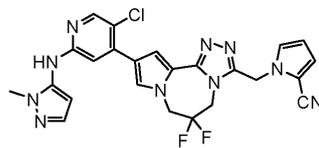
215



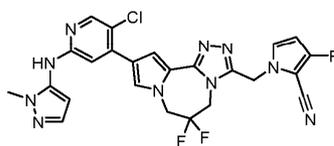
216



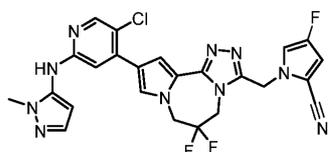
217



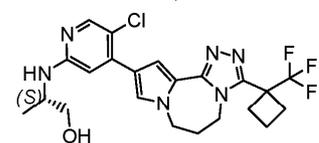
218



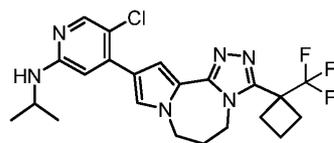
219



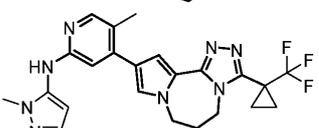
229



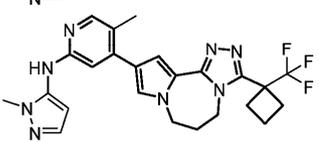
230



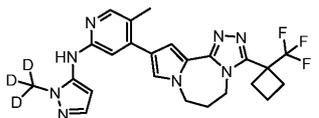
233



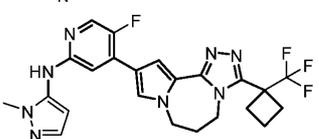
237



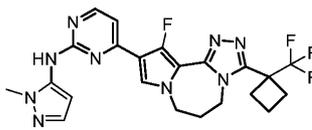
240



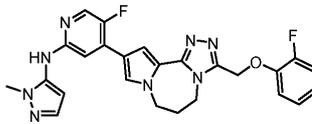
241



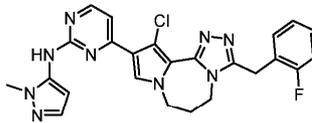
243



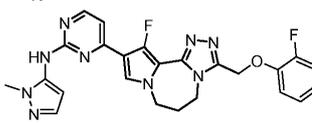
244



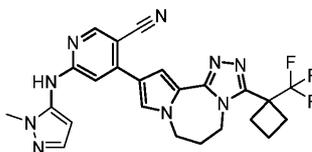
245



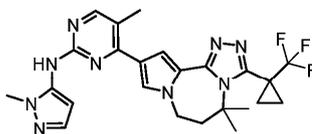
246



248



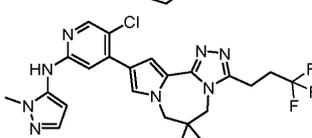
251



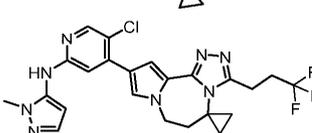
252



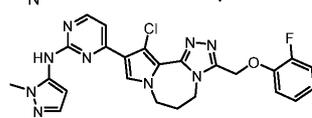
254



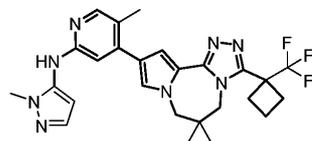
255



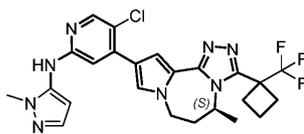
257



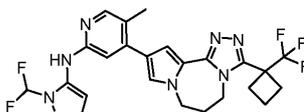
258



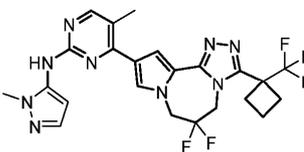
262



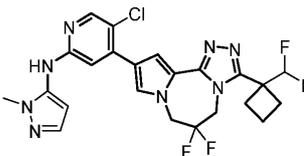
263



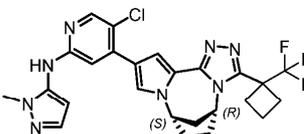
264



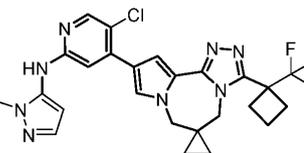
266



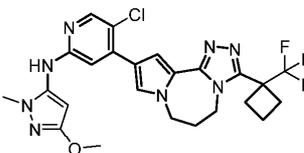
267



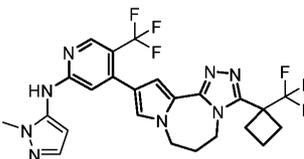
268



269

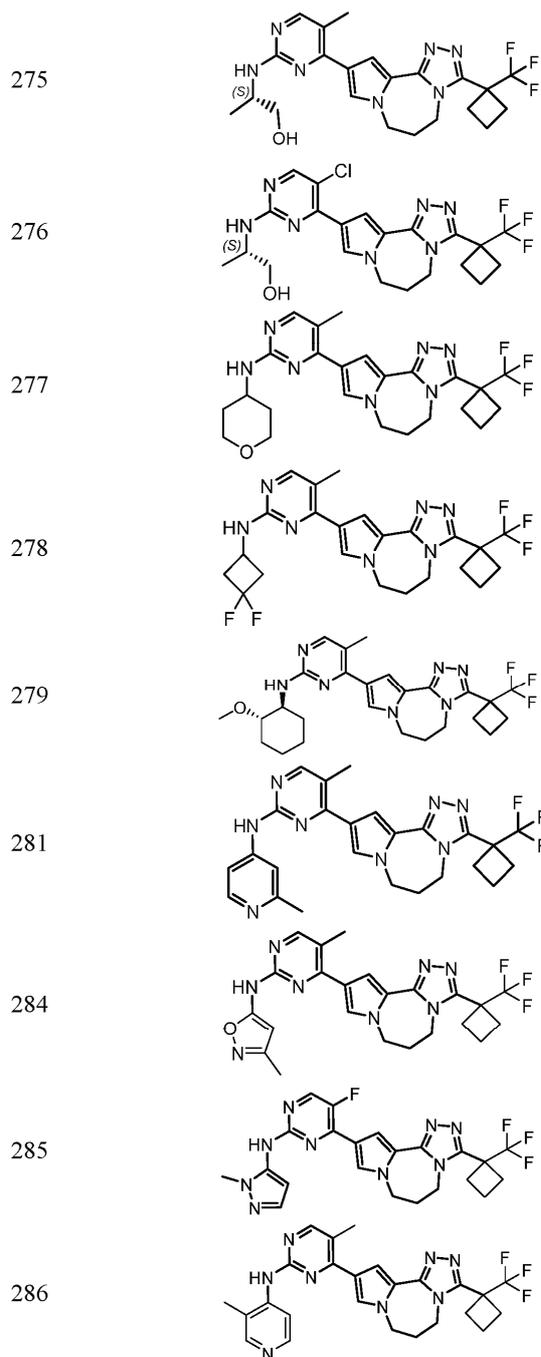


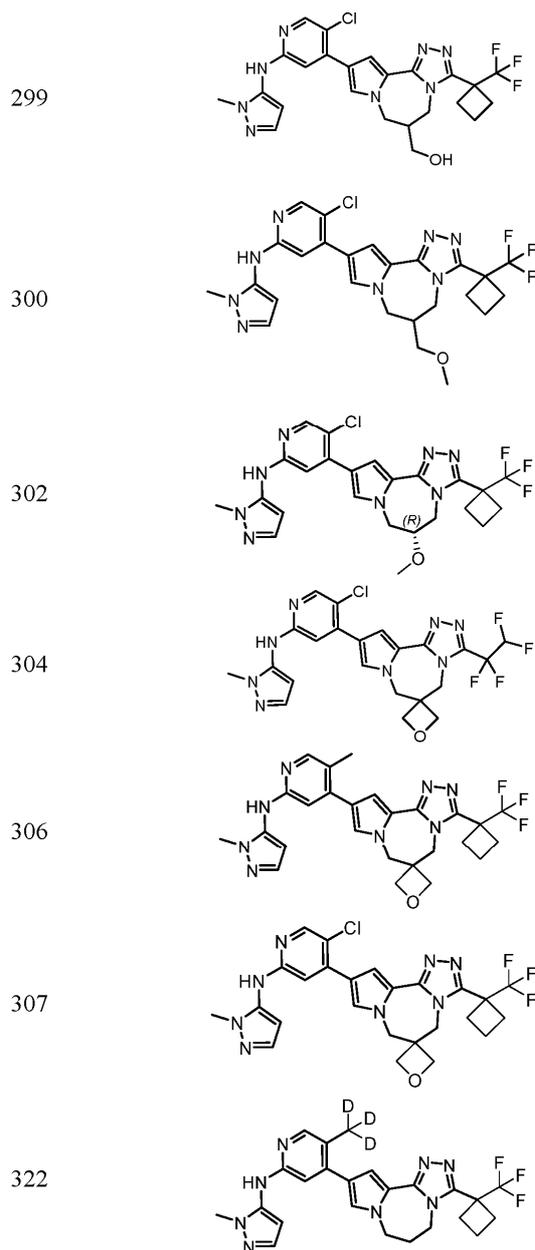
271



272







Вариант реализации 39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант реализации 40. Способ ингибирования активности ERK *in vivo* или *in vitro*, включающий приведение эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фармацевтически приемлемой соли в контакт с ERK.

Вариант реализации 41. Применение соединения согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK.

Вариант реализации 42. Применение согласно варианту реализации 41, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство применяют для лечения рака или аутоиммунного заболевания.

Вариант реализации 43. Применение согласно варианту реализации 42, отличающееся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное образование, например, лейкоз, лимфому, колоректальный рак, меланому, глиому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого (такой как немелкоклеточный рак легкого), рак щитовидной железы (такой как папиллярный рак щитовидной железы) или рак яичника.

Вариант реализации 44. Способ лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации 45. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фар-

мацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK.

Вариант реализации 46. Соединение согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

Вариант реализации 47. Соединение согласно варианту реализации 46 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK.

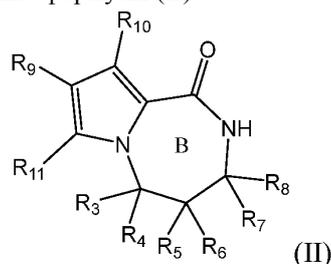
Вариант реализации 48. Соединение согласно варианту реализации 47 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства для лечения или предотвращения рака или аутоиммунного заболевания.

Вариант реализации 49. Соединение согласно варианту реализации 48 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное образование, например, лейкоз, лимфому, колоректальный рак, меланому, глиому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого (такой как немелкоклеточный рак легкого), рак щитовидной железы (такой как папиллярный рак щитовидной железы) или рак яичника.

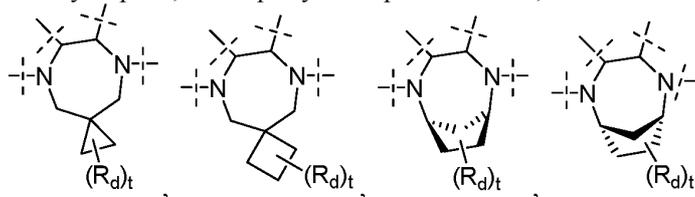
Вариант реализации 50. Комбинация, содержащая соединение согласно любому из вариантов реализации 1-38 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

Вариант реализации 51. Комбинация согласно варианту реализации 50, отличающаяся тем, что указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой антинеопластический агент, такой как радиотерапевтический агент, химиотерапевтический агент, иммунотерапевтический агент, терапевтический агент нацеленного действия.

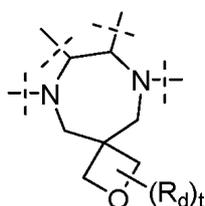
Вариант реализации 52. Соединение формулы (II):



или его рацемические смеси или энантимеры, где R_9 представляет собой уходящую группу; R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила или C_{1-6} галогеналкила; или любые два из R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют

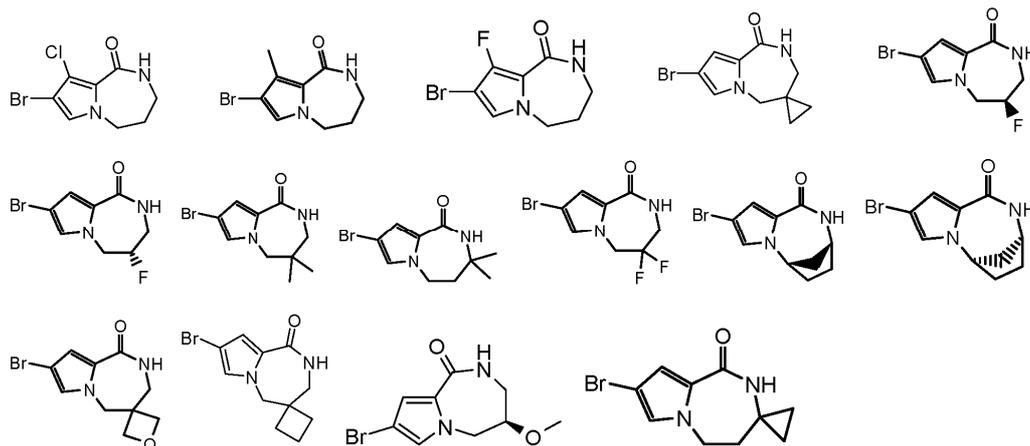


или

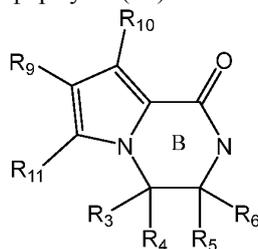


R_d выбран из водорода и галогена, t равен 0, 1, 2 или 3; при условии, что если R_{10} и R_{11} оба представляют собой водород, то не все R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 и R_8 представляют собой водород, и если один из R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 и R_8 представляет собой метил, то не все из оставшихся заместителей представляют собой водород.

Вариант реализации 53. Соединение формулы (II) согласно варианту реализации 52, выбранное из:



Вариант реализации 54. Соединение формулы (III):

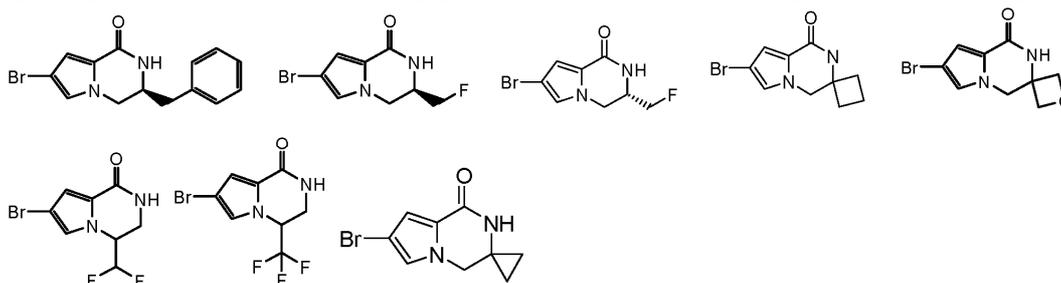


(III)

или его рацемические смеси или энантиомеры, где R_9 представляет собой уходящую группу; R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена и C_{1-6} алкила;

R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила или C_{1-6} алкила, необязательно замещенного фенилом; или любая пара из R_3 и R_4 или R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C_{3-6} циклоалкил или насыщенный 3-4-членный гетероциклический, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо; при условии, что не все R_3 , R_4 , R_5 и R_6 представляют собой водород, и если один или два из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 представляют собой C_{1-6} алкил, то не все остальные заместители представляют собой водород.

Вариант реализации 55. Соединение формулы (III) согласно варианту реализации 54, выбранное из:



Общие способы синтеза соединений.

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанное(-ая) в настоящем документе, может быть синтезировано(-а) из коммерчески доступных исходных веществ способами, хорошо известными в данной области техники и описанными в патентной заявке. Способы синтеза, приведенные на чертеже, иллюстрируют общую методику получения соединений, описанных в настоящем документе, где X представляет собой галоген;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , L, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_a , R_b , m и n такие, как определено для соединения формулы (I) и подформул (I-1), (I-2), (I-3); R_9 такой, как определено для соединения формулы (II), (III).

Как показано на чертеже, для синтеза указанных соединений, главным образом, применяют три вида ключевых химических реакций: встраивание аминозаместителя в кольцо Ag, реакция присоединения фрагмента кольца Ag к трициклической системе, а также образование триазольного кольца в трициклической системе. Соответственно, синтез целевых соединений можно проводить с разным приоритетом указанных взаимодействий в зависимости от ситуации на практике. Как показано в способе 1, некоторые соединения могут быть получены в порядке, при котором сначала обеспечивается реакция присоеди-

ния, затем встраивается амина и, наконец, образуется триазол, например, как в примере 8; как показано в способе 2, некоторые соединения могут быть получены в порядке, при котором сначала синтезируется триазол с образованием трициклического фрагмента, затем обеспечивается реакция присоединения и, наконец, встраивается амина, например, как в примерах 13 и 14; как показано в способе 3, некоторые соединения могут быть получены в порядке, при котором сначала встраивается амина, затем обеспечивается реакция сочетания и, наконец, образуется триазол, например, как в примерах 1 и 7; как показано в способе 4, некоторые соединения могут быть получены при помощи комбинации способов 2 и 3, в которой реакцию присоединения проводят в самом конце, например, как в примере 12.

Соединения, полученные приведенными выше способами, могут быть дополнительно модифицированы по периферическим положениям с получением других целевых соединений. Синтетические химические превращения описаны, например, в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3e издание, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ред., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и в последующих изданиях указанных работ.

Перед применением соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемая соль, описанное(-ая) в настоящем документе, могут быть очищены путем колоночной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, кристаллизации или другими подходящими способами.

Фармацевтические композиции и применения.

Композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, можно вводить разными известными способами, например, перорально, парентерально, путем ингаляции или имплантации. Термин "парентеральный" в настоящем документе включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутриартериальную, интрасиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутриочаговую и внутривенную инъекцию или инфузию.

Пероральная композиция может представлять собой любую перорально приемлемую лекарственную форму, включая, но не ограничиваясь указанными, таблетки, капсулы, пилюли, порошки, эмульсии и водные суспензии, дисперсии и растворы. Носители, традиционно применяемые в таблетках, включают лактозу и кукурузный крахмал. В таблетки также, как правило, добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Подходящие разбавители для перорального введения в виде капсулы включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если перорально вводят водные суспензии или эмульсии, то активный ингредиент может быть суспендирован или растворен в масляной фазе с использованием эмульгаторов или суспендирующих агентов. При желании можно добавлять определенные подсластители, вкусоароматические добавки или красители.

Стерильная инъекционная композиция (например, водная или масляная суспензия) может быть получена согласно способам, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей (например, Tween 80) и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная композиция также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число фармацевтически приемлемых носителей и растворителей, которые можно применять, входят маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло (в частности, в полиоксиэтилированных формах), подходят для получения инъекционной композиции. Указанные масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергирующий агент на основе длинноцепочечного спирта или карбоксиметилцеллюлозу, или схожие диспергирующие агенты.

Ингаляционная композиция может быть получена согласно способам, хорошо известным в области фармацевтических составов, с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для улучшения биодоступности, фторуглеродов и/или других повышающих растворимость или диспергирующих агентов, известных в данной области техники, а также может быть получена в виде раствора в солевом растворе.

Местная композиция может быть получена в виде масла, крема, лосьона, мази и т.д. Подходящие носители для композиции включают растительные или минеральные масла, белый вазелин (белый мягкий парафин), разветвленные жиры или масла, животные жиры и высокомолекулярные спирты (а именно спирты, в которых число атомов углерода составляет более 12). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой носитель, в котором растворим активный ингредиент. При желании, композиция может содержать эмульгаторы, стабилизаторы, смачивающие агенты и антиоксиданты, а также агенты, придающие окраску или аромат. Кроме того, в местные составы можно добавлять усилители проникновения через кожу. Примеры указанных усилителей проникновения можно найти в патентах США №3989816 и 4444762.

Кремы могут быть получены из смеси минерального масла, самоэмульгируемого пчелиного воска и воды, в которую добавляют смесь активного ингредиента, растворенного в небольшом количестве масла, такого как миндальное масло. Один из примеров указанного крема включает, по массе, примерно 40 частей воды, примерно 20 частей пчелиного воска, примерно 40 частей минерального масла и примерно 1 часть миндального масла. Мази могут быть получены смешением раствора активного ингредиента в растительном масле, таком как миндальное масло, с нагретым мягким парафином и обеспечения охлаждения смеси. Один из примеров указанной мази включает примерно 30% по массе миндального масла и примерно 70% по массе белого мягкого парафина.

Фармацевтически приемлемый носитель относится к носителю, который совместим с активным ингредиентом композиции (в некоторых вариантах реализации может стабилизировать активный ингредиент) и безвреден для субъекта, которого лечат. Например, агенты, повышающие растворимость, такие как циклодекстрины (которые могут образовывать специфический комплекс с соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанным(-ой) в настоящем документе, с повышенной растворимостью), можно применять в качестве фармацевтических вспомогательных веществ для доставки активного ингредиента. Примеры других носителей включают коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, целлюлозу, лаурилсульфат натрия и пигменты, такие как D&C Yellow #10.

Для предварительной оценки эффективности соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, в отношении ингибирования активности ERK можно применять подходящие исследования *in vitro*.

Например, можно приводить соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, в контакт с ERK киназой или клеткой и определять уровень ингибирования активности ERK. Кроме того, можно дополнительно оценивать эффективность соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, при лечении или предотвращении рака или аутоиммунного заболевания в исследованиях *in vivo*. Например, можно вводить соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, животному (например, в мышинной модели), страдающему от рака или аутоиммунного заболевания, и оценивать терапевтическое действие. На основании полученных результатов также можно определять надлежащий диапазон дозировок и способ введения для животных, таких как человек.

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, можно применять для обеспечения благоприятного терапевтического или профилактического действия, например, у субъектов, страдающих от рака.

В настоящем документе термин "рак" относится к клеточному нарушению, характеризующемуся неконтролируемой или нерегулируемой пролиферацией клеток, пониженной дифференцировкой клеток, недопустимой способностью внедряться в окружающие ткани и/или способностью образовывать новые центры роста в других участках. Термин "рак" включает, но не ограничивается указанными, солидные опухоли и гематологические злокачественные образования. Термин "рак" включает рак кожи, тканей, органов, костей, хрящей, крови и сосудов. Термин "рак" дополнительно включает первичные и метастатические формы рака.

Неограничивающие примеры солидных опухолей включают рак поджелудочной железы; рак мочевого пузыря; колоректальный рак; рак молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рак предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рак почки, включая, например, метастатическую почечноклеточную карциному; печеночноклеточный рак; рак легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), бронхоальвеолярную карциному (БАК) и аденокарциному легкого; рак яичника, включая, например, прогрессирующий рак эпителия или первичный перитонеальный рак; рак шейки матки; рак желудка; рак пищевода; рак головы и шеи, включая, например, плоскоклеточный рак головы и шеи; рак кожи, включая, например, меланому; нейроэндокринный рак, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; рак кости; саркому мягких тканей; и рак щитовидной железы, такой как папиллярный рак щитовидной железы.

Неограничивающие примеры гематологических злокачественных образований включают острый миелоидный лейкоз (ОМЛ); хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), включая ускоренную фазу ХМЛ и бластную фазу ХМЛ (ХМЛ-БФ); острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); лимфому Ходжкина; неходжкинскую лимфому (НХЛ), включая фолликулярную лимфому и мантийноклеточную лимфому (МКЛ); В-клеточную лимфому; Т-клеточную лимфому; множественную миелому (ММ); макроглобулинемию Вальденстрема; миелодиспластический синдром (МДС), включая рефрактерную анемию (РА), рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами (РАКС), рефрактерную анемию с избытком бластов (РАИБ) и РАИБ на стадии трансформации (РАИБ-Т); и миелопролиферативный синдром.

Соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, можно применять для обеспечения благоприятного терапевтического или профилакти-

ческого действия, например, у субъектов с аутоиммунным заболеванием.

Термин "аутоиммунное заболевание" относится к заболеванию или состоянию, возникающему в результате повреждения тканей или органов индивидуума, вызванного иммунным ответом организма на аутоантигены. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются указанными, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), аллергический ринит, красную волчанку, тяжелую миастению, рассеянный склероз (РС), ревматоидный артрит (РА), псориаз, воспалительную болезнь кишечника (ВБК), астму, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру и миелопролиферативное заболевание, такое как миелофиброз, миелофиброз, развившийся после истинной полицитемии/эссенциальной тромбоцитемии (миелофиброз после PV/ET).

Кроме того, соединение формулы (I) (например, соединение подформулы (I-1), (I-2) или (I-3) и соединения 1-321) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, можно применять в комбинации с дополнительными терапевтическими агентами для лечения рака. Дополнительные терапевтические агенты могут быть введены отдельно от соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе, или могут быть включены совместно с соединением формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой солью, описанным(-ой) в настоящем документе, в состав фармацевтической композиции согласно изобретению, такой как комбинированный лекарственный продукт с фиксированной дозой. В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты представляют собой агенты, для которых известна или показана эффективность при лечении заболеваний, опосредованных ERK, такие как другой ингибитор ERK или соединение, которое является антагонистом другой мишени, связанной с указанным конкретным заболеванием. Комбинацию можно применять для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, повышающего активность или эффективность соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе), снижения одного или более побочных эффектов или снижения требуемой дозы соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанного(-ой) в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) (например, соединение подформулы (I-1), (I-2) или (I-3) и соединения 1-321) и/или его фармацевтически приемлемую соль, описанное(-ую) в настоящем документе, вводят в комбинации с антинеопластическим агентом. В настоящем документе термин "антинеопластический агент" относится к любому агенту, который вводят субъекту, страдающему от рака, для лечения рака. Антинеопластические агенты включают, но не ограничиваются указанными: радиотерапевтические агенты, химиотерапевтические агенты, иммунотерапевтические агенты, терапевтические агенты нацеленного действия.

Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, камптотecin и их аналоги или метаболиты и доксорубин); ингибиторы топоизомеразы II (например, этопозид, тенипозид, митоксантрон, идарубин и даунорубин); алкилирующие агенты (например, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфид, тиотепа, ифосфамид, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин, дакарбазин, метотрексат, митомицин C и циклофосфамид); ДНК-интеркаляторы (например, цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); ДНК-интеркаляторы и агенты, высвобождающие свободные радикалы, такие как блеомицин; миметики нуклеозидов (например, 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин, флударабин, цитарабин, азациитидин (ВАИДАЗА®), меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и гидроксимочевину); паклитаксел, доцетаксел и родственные аналоги; винкристин, винбластин и родственные аналоги; талидомид и родственные аналоги (например, CC-5013 и CC-4047).

Неограничивающие примеры иммунотерапевтических агентов или терапевтических агентов нацеленного действия включают ингибиторы MEK, ингибиторы RAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы PAK, ингибиторы CDK, ингибиторы VEGFR, ингибиторы PARP, ингибиторы ERBB, ингибиторы PI3K, ингибиторы AKT, ингибиторы аутофагии, ингибиторы иммунной контрольной точки, такие как ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, и т.д., например, траметиниб, кобиметиниб, вемурафениб, дабрафениб, рапамин, темсиrolimus, эверолимус, палбоциклиб, рибоциклиб, фруквентиниб, олапариб, нирапариб, нелатиниб, хлорохин, гидроксихлорохин, LXH254, селуметиниб, LY3214996, абемациклиб, P1446A-05 (воруциклиб), LGX818 (энкорафениб), ARRY-162 (биниметиниб), цетуксимаб, гефитиниб, панитумумаб, BYL719 (алпелисиб), бевацизумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, PDR001 (спартализумаб), дурвалумаб, ниволумаб, авелумаб, либтайо (цемипилимаб), тислелизумаб, торипалимаб (JS001), синтилимаб, камрелизумаб и т.д.

Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены исключительно для иллюстрации изобретения и не должны толковаться в искаженном виде как ограничивающие его каким-либо образом. Предпринимались попытки обеспечения точности с точки зрения используемых числовых параметров (например, количества, температуры и т.д.), но все же следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

Если не указано иное, части указаны как массовые доли, температура указана в градусах Цельсия, и давление равно или практически равно атмосферному. Все данные МС (масс-спектрометрия) получали

на Agilent 6120 и/или Agilent 1100. Спектры ^1H ЯМР получали на спектрометре ядерного магнитного резонанса, эксплуатируемом при 400 МГц. Спектры ЯМР получали в растворах в CDCl_3 (указаны в ppm) с использованием хлороформа в качестве сравнительного стандарта (7,26 ppm) или с использованием внутреннего стандарта тетраметилсилана (0,00 ppm) в соответствующих случаях. При необходимости использовали и другие растворители для ЯМР. При указании мультиплетности пиков использовали следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), q (квартет), ушир. (уширенный), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов). Константы спин-спинового взаимодействия, если они приведены, указаны в герцах (Гц).

Все реагенты, за исключением промежуточных соединений, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

Названия всех соединений, за исключением реагентов, были получены в Chemdraw. Если имеются какие-либо несоответствия между структурой и названием соединения, представленного в настоящем изобретении, то предпочтение отдается структуре, если из контекста явно не видно, что структура является некорректной, а название правильным.

Если при любом атоме, описанном в настоящем документе, имеются пустые валентности, то пустые валентности соответствуют атомам водорода, которые не указаны для удобства.

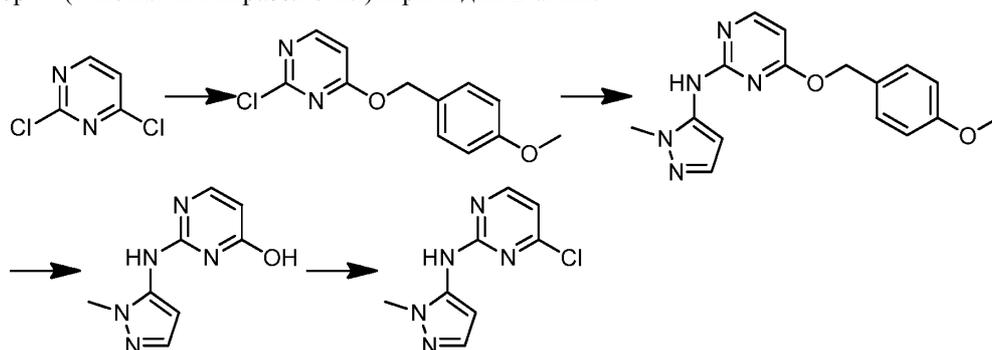
В последующих примерах используют приведенные ниже сокращения:

Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил	
BPIN	бис(пинаколато)дифтор	
CDI	<i>N,N'</i> -карбонилдиимидазол	
ДХМ	дихлорметан	
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат	
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия	
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин	
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид	
ЭА	этилацетат	
EDCI	гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида	
Et	этил	
ч	час(-ы)	
HATU	гексафторфосфат тетраметилурония	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -
HOBT	1-гидроксибензотриазол	
ISCO	хроматографическая система TELEDYNE ISCO CombiFlash RF+	
LDA	диизопропиламид лития	

мин	минута(-ы)
MeOH	метанол
Ms	метансульфонил
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
ПЭ	петролейный эфир
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) с дихлорметаном
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
PMB	пара-метоксибензил
PPh ₃	трифенилфосфин
пТСХ	препаративная тонкослойная хроматография
SEM	2-(триметилсилил)этоксиметил
ТГФ	тетрагидрофуран
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
ТФУК	трифторуксусная кислота
Ts	<i>п</i> -толуолсульфонил
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Промежуточное соединение 1.

4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)пиримидин.

В раствор (4-метоксифенил)метанола (40,8 г, 295,3 ммоль) в ТГФ (200 мл) по частям добавляли NaH (16,1 г, 402,5 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 0°C. Перемешивали смесь в течение 30 минут при указанной температуре в атмосфере азота. Затем медленно добавляли смесь в раствор 2,4-дихлорпиримидина (40,0 г, 268,5 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C. После завершения добавления перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Гасили реакцию ледяной водой (200 мл). Разделяли смесь и экстрагировали водный слой ТГФ (200 мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования концентрировали фильтрат с получением беловатого твердого вещества (73,0 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

(В) 4-((4-метоксибензил)окси)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

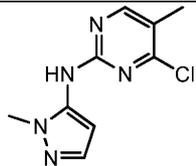
В раствор 2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)пиримидина (73,0 г, который получали на предыдущей стадии) и 1-метил-1H-пиразол-5-амина (56,6 г, 582,4 ммоль) в 1,4-диоксане (730 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (3,27 г, 14,6 ммоль), Xantphos (16,8 г, 29,1 ммоль) и KOAc (85,7 г, 873,6 ммоль). Продували смесь, а затем перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. После охлаждения фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре ЭА (200 мл). Промывали объединенные фильтраты соевым раствором. После разделения сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением желтоватого твердого вещества (38,5 г, выход 42,4%). МС (m/z): 312,1 (M+H)⁺.

(С) 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

В трехгорлую круглодонную колбу добавляли 4-((4-метоксибензил)окси)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (38,5 г, 123,7 ммоль) и ТФУК (150 мл). Затем перемешивали смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем концентрировали смесь с получением коричневого твердого вещества, которое суспендировали в POCl₃ (150 мл). Перемешивали смесь в течение 3 часов при 100°C, а затем концентрировали. Выливали остаток в ледяную воду, доводили до pH=8~9 насыщенным раствором NaHCO₃. Экстрагировали смесь ЭА. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества (23,3 г, выход 89,6%).

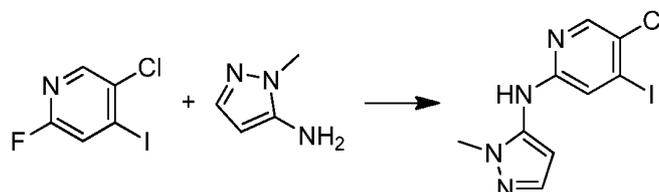
МС (m/z): 210,0 (M+H)⁺.

Приведенное ниже промежуточное соединение получали согласно способу получения промежуточного соединения 1 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
2		224,0

Промежуточное соединение 3.

5-хлор-4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 5-хлор-4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

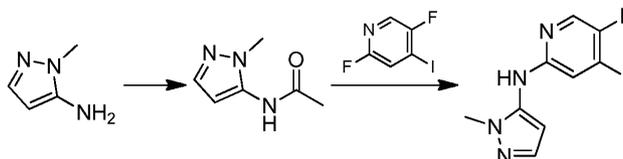
В раствор 1-метил-1H-пиразол-5-амина (39,4 г, 406 ммоль) в безводном ТГФ (1500 мл) добавляли NaHMDS (406 мл, 406 ммоль, 1M в ТГФ) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали раствор в течение 30 минут. Затем добавляли 5-хлор-2-фтор-4-йодпиримидин (87 г, 338 ммоль) и кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Гасили реакцию смесью метанол/вода (40 мл, 1:1), концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1) и в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (39,8 г, выход 35%). МС (m/z): 334,9 (M+H)⁺.

Приведенное ниже промежуточное соединение получали согласно способу получения промежуточного соединения 3 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
4		314,9

Промежуточное соединение 5.

5-фтор-4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.



(А) N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид.

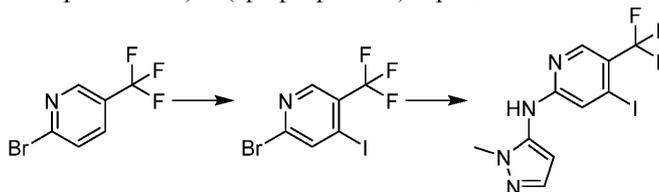
В раствор 1-метил-1H-пиразол-5-амина (87 г, 90 ммоль) и ангидрида уксусной кислоты (101 г, 99 ммоль) в ЭА (1000 мл) добавляли NaOAc (81 г, 99 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем фильтровали смесь и промывали осадок ЭА. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (98 г, выход 78%). МС (m/z): 140,1 (M+H)⁺.

(В) 5-фтор-4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

В раствор N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (53 г, 380 ммоль) в безводной смеси ТГФ/ДМФА (800 мл, 7:1) добавляли NaHMDS (354 мл, 354 ммоль, 1М в ТГФ) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли 2,5-дифтор-4-йодпиридин (61 г, 253 ммоль) и кипятили раствор с обратным холодильником. Гасили реакцию смесью метанол/вода (200 мл, 1:1), концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в смеси метанол/вода (200 мл, 1:1). Добавляли моногидрат гидроксида лития (11 г, 253 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель на роторном испарителе и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=1:1) и в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества (30 г, выход 37,5%). МС (m/z): 319,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6.

4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.



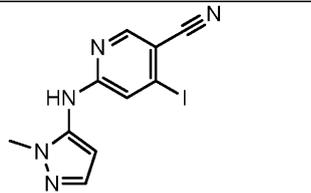
(А) 2-бром-4-йод-5-(трифторметил)пиридин.

В раствор диизопропиламина (3,1 г, 30 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл) добавляли н-бутиллитий (12,5 мл, 30 ммоль, 2,4 моль/л в ТГФ) при -70°C в атмосфере азота. Перемешивали раствор при -10°C в течение 30 минут. Снова охлаждали раствор до -70°C и добавляли 2-бром-5-(трифторметил)пиридин (5,6 г, 25 ммоль). Перемешивали полученный темно-коричневый раствор в течение 2 часов при -70°C. По частям добавляли йод (6,4 г, 25 ммоль) и перемешивали раствор еще 1 час. Гасили реакцию 10% HOAc (50 мл) и насыщенным раствором тиосульфата натрия. Экстрагировали смесь ЭА. Объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (6,1 г, выход 69%). МС (m/z): 351,7, 353,7 (M+H)⁺.

(В) 4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

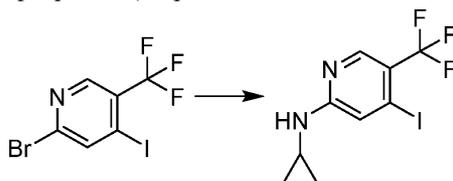
В раствор N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамида (1,1 г, 4 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) по частям добавляли гидрид натрия (320 мг, 8 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли 2-бром-4-йод-5-(трифторметил)пиридин (556 мг, 4 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Гасили реакцию метанолом. Удаляли растворитель на роторном испарителе и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) и путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=25:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого вязкого вещества (640 мг, выход 44%). МС (m/z): 368,9 (M+H)⁺.

Приведенное ниже промежуточное соединение получали согласно способу получения промежуточного соединения 6 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
7		326,0

Промежуточное соединение 8.

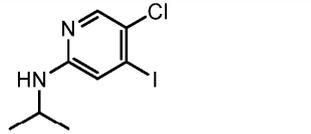
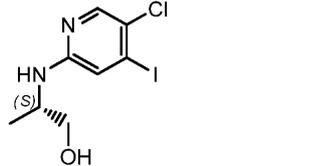
N-циклопропил-4-йод-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.



(A) N-циклопропил-4-йод-5-(трифторметил)пиридин-2-амин.

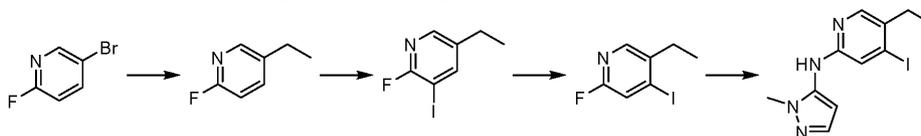
В раствор 2-бром-4-йод-5-(трифторметил)пиридина (352 мг, 1 ммоль) и циклопропанамина (114 мг, 2 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли DIPEA (390 мг, 3 ммоль). Кипятили раствор с обратным холодильником в течение ночи. Удаляли растворитель на ротационном испарителе и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (184 мг, выход 56%). МС (m/z): 328,9 (M+H)⁺.

Приведенные ниже промежуточные соединения получали согласно способу получения промежуточного соединения 8 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
9		296,9
10		312,9

Промежуточное соединение 11.

5-этил-4-йод-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.



(A) 5-этил-2-фторпиридин.

В раствор 5-бром-2-фторпиридина (5,5 г, 31,3 ммоль) и триэтилборана (1M) (62,6 мл, 62,6 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли K₂CO₃ (12,9 г, 94 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1,8 г, 1,6 ммоль). Дегазировали смесь и перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение ночи, разбавляли водой, экстрагировали гексаном, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали ДХМ в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (3 г, выход 77%). МС (m/z): 126,0 (M+H)⁺.

(B) 5-этил-2-фтор-3-йодпиридин.

В раствор 5-этил-2-фторпиридина (1 г, 8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (6 мл, 12 ммоль, 2M в ТГФ) в атмосфере азота при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 1 часа добавляли йод (3 г, 12 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при -78°C в течение 2 часов, гасили реакцию НОАс и водным Na₂SO₃, экстрагировали ЭА. Промывали органический слой водой и соевым

раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (1,1 г, выход 55%). МС (m/z): 251,9 (M+H)⁺.

(С) 5-этил-2-фтор-4-йодпиридин.

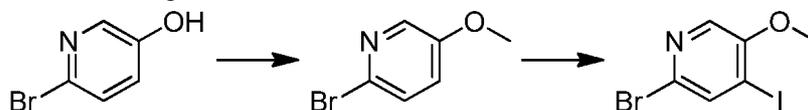
В раствор 5-этил-2-фтор-3-йодпиридина (1,1 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (3,3 мл, 6,6 ммоль, 2М в ТГФ) в атмосфере азота при -78°C . Перемешивали смесь в атмосфере азота при -78°C в течение 2 часов, гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали ЭА. Промывали органический слой водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (860 мг, выход 78%).

(D) 5-этил-4-йод-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

В раствор 1-метил-1Н-пиразол-5-амина (648 мг, 6,6 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaHMDS (6,6 мл, 6,6 ммоль, 1М в ТГФ) в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа добавляли 5-этил-2-фтор-4-йодпиридин (830 мг, 3,3 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи, гасили реакцию водой и MeOH, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход 9%). МС (m/z): 328,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 12.

2-бром-4-йод-5-метоксипиридин.



(A) 2-бром-5-метоксипиридин.

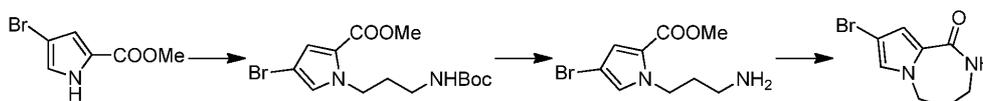
В раствор 6-бромпиридин-3-ола (1,7 г, 10 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) по частям добавляли NaH (600 мг, 15 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли йодметан (2,1 г, 15 ммоль), а затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония. Экстрагировали смесь ЭА. Объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,7 г, выход 91%). МС (m/z): 188,0, 190,0 (M+H)⁺.

(B) 2-бром-4-йод-5-метоксипиридин.

В раствор 2-бром-5-метоксипиридина (1,5 г, 8 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли LDA (4 мл, 8 ммоль, 2М в ТГФ) при -70°C в атмосфере азота. Перемешивали раствор при -70°C в течение 2 часов. По частям добавляли йод (2,1 г, 8 ммоль) и перемешивали раствор еще 1 час. Гасили реакцию 10% HOAc и насыщенным раствором тиосульфата натрия. Экстрагировали смесь ДХМ. Объединяли органические фазы и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (900 мг, выход 39%). МС (m/z): 313,8, 315,8 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13.

8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-1-он.



(A) метил-4-бром-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

В смесь метил-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (100 г, 0,49 моль) и трет-бутил-(3-бромпропил)карбамата (122 г, 0,51 моль) в ДМФА (500 мл) добавляли K_2CO_3 (169 г, 1,23 моль).

Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем отфильтровывали K_2CO_3 и разбавляли фильтрат водой, экстрагировали ЭА. Промывали органический слой соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (166 г, выход 93,9%). МС (m/z): 261,0, 263,0 (M+H)⁺.

(B) метил-1-(3-аминопропил)-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

Грели смесь метил-4-бром-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (166 г, 0,46 моль) и ТФУК (200 мл) при 60°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь и разделяли остаток в насыщенном растворе NaHCO_3 и ЭА. Промывали органический слой соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (114,37 г, выход 95,2%). МС (m/z): 261,0, 263,0 (M+H)⁺.

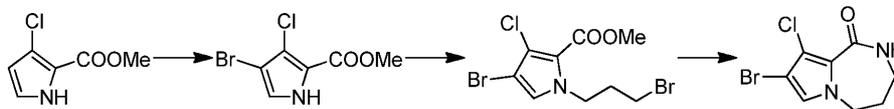
(С) 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин-1-он.

В смесь метил-1-(3-аминопропил)-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (114 г, 0,44 моль) в MeOH (800 мл) добавляли K_2CO_3 (151 г, 1,10 моль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов. Затем от-

фильтровывали K_2CO_3 и концентрировали фильтрат. Разбавляли остаток водой и экстрагировали ЭА. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и перекристаллизовывали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (70,0 г, выход 69,9%). МС (m/z): 228,9/230,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14.

8-бром-9-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-1-он.



(А) метил-4-бром-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат.

В смесь метил-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (10 г, 62,7 ммоль) в ДМФА (400 мл) по каплям добавляли Br_2 (3,2 мл, 62,7 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем разбавляли смесь водой (2,0 л), экстрагировали ЭА (3×1,5 л). Концентрировали органический слой, а затем очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7,0 г, выход 46,9%). МС (m/z): 237,8, 239,8 (M+H)⁺.

(В) метил-4-бром-1-(3-бромпропил)-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилат.

Грели смесь метил-4-бром-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (6 г, 25,2 ммоль), 1,3-дибромпропана (50,9 г, 252 ммоль) и K_2CO_3 (7,0 г, 50,4 ммоль) в CH_3CN (150 мл) при 70°C в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь, разделяли в воде (200 мл) и ЭА (200 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой ЭА (2×200 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,2 г, выход 46,3%). МС (m/z): 359,8 (M+H)⁺.

(С) 8-бром-9-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин-1-он.

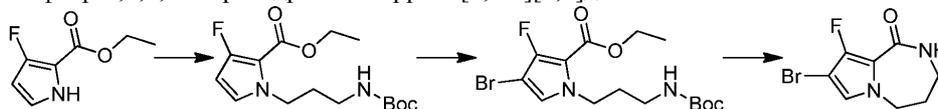
Грели смесь метил-4-бром-1-(3-бромпропил)-3-хлор-1H-пиррол-2-карбоксилата (500 мг, 1,39 ммоль) в гидроксиде аммония (6 мл) и MeOH (10 мл) при 120°C в течение 3 часов в условиях микроволнового облучения. Концентрировали реакционную смесь, промывали ЭА (1 мл) с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (500 мг, использовали непосредственно на следующей стадии). МС (m/z): 262,9, 264,9 (M+H)⁺.

Приведенное ниже промежуточное соединение получали согласно способу получения промежуточного соединения 14 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
15		242,9/244,9

Промежуточное соединение 16.

8-бром-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин-1-он.



(А) Этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат.

Грели смесь этил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (3,14 г, 20 ммоль), трет-бутил-(3-бромпропил)карбамата (7,14 г, 30 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,75 г, 30 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры экстрагировали смесь ЭА. Промывали органическую фазу водой и солевым раствором, концентрировали, очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (6,28 г). МС (m/z): 315,1 (M+H)⁺.

(В) Этил-4-бром-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилат.

В раствор этил-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (6,28 г, 20 ммоль) в ДМФА (15 мл) по частям добавляли NBS (3,56 г, 20 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в течение 4 часов, гасили реакцию водным Na_2SO_3 , экстрагировали ЭА, концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения. МС (m/z): 414,9, 416,9 (M+23)⁺.

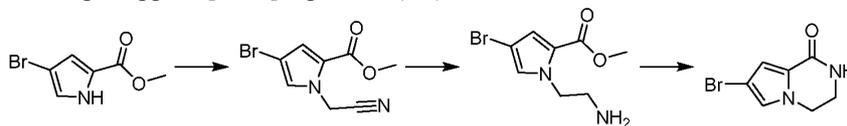
(С) 8-бром-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин-1-он.

В раствор этил-4-бром-1-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (6,1 г, 15,5 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли концентрированную хлороводородную

кислоту (3 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Доводили остаток до pH=8 водным NaHCO₃, экстрагировали ДХМ. Концентрировали органическую фазу и растворяли остаток в MeOH (25 мл), и добавляли K₂CO₃ (6,42 г, 46,5 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 48 часов. Затем отфильтровывали K₂CO₃ и концентрировали фильтрат. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 50%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3 г, выход 78,7%). МС (m/z): 247,0, 249,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 17.

7-бром-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.



(А) Метил-4-бром-1-(цианометил)-1H-пиррол-2-карбоксилат.

В раствор метил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (4 г, 19,6 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли K₂CO₃ (5,4 г, 39,2 ммоль) и 2-бромацетонитрил (2,4 г, 19,6 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 часов, выливали в воду и экстрагировали ЭА. Промывали органическую фазу водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,1 г). МС (m/z): 243,0/245,0 (M+H)⁺.

(В) Метил-1-(2-аминоэтил)-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилат.

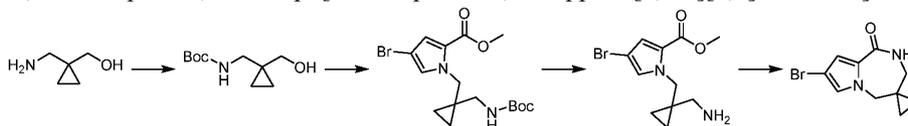
В раствор метил-4-бром-1-(цианометил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (5,1 г, 19,6 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли NH₃·Me₂S (10 мл, 19,6 ммоль, 2M в ТГФ) при комнатной температуре. Затем перемешивали смесь при 60°C в течение ночи, гасили реакцию холодным водным NaHCO₃ при 0°C, экстрагировали ЭА. Промывали органическую фазу водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,5 г, выход 93%). МС (m/z): 246,9/248,9 (M+H)⁺.

(С) 7-бром-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

В раствор метил-1-(2-аминоэтил)-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (4,5 г, 18,2 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли гидроксид аммония (3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали MeOH в ДХМ 0%~15%) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (3,2 г, выход 82%). МС (m/z): 214,9/216,9 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 18.

8'-бром-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пирроло[1,2-а][1,4]диазепин]-1'-он.



(А) трет-бутил-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)карбамат.

В раствор (1-(аминометил)циклопропил)метанола (5 г, 49,5 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли Boc₂O (10,8 г, 49,5 ммоль) и DIPEA (12,8 г, 99 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9,4 г, выход 94%).

(В) Метил-4-бром-1-(((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксилат.

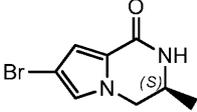
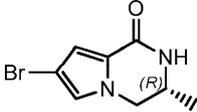
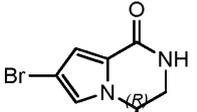
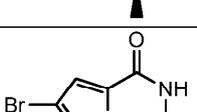
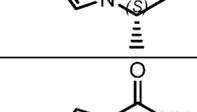
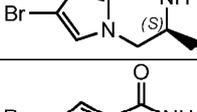
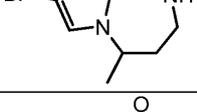
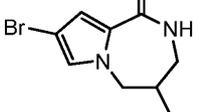
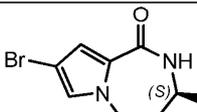
В раствор трет-бутил-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)карбамата (4,9 г, 24,5 ммоль), метил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (5 г, 24,5 ммоль) и PPh₃ (9,6 г, 36,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли DIAD (7,4 г, 36,8 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (9,2 г, неочищенное).

(С) 8'-бром-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[циклопропан-1,4'-пирроло[1,2-а][1,4]диазепин]-1'-он.

Перемешивали смесь метил-4-бром-1-(((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопропил)метил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (9,2 г, 23,8 ммоль) в ТФУК (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Растворяли остаток в MeOH (30 мл), добавляли K₂CO₃ (9,8 г, 71,3 ммоль) и Et₃N (7,2 г, 71,3 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,5 г, выход 74%). МС (m/z): 255,0/257,0 (M+H)⁺.

Приведенные ниже промежуточные соединения получали согласно способу получения промежу-

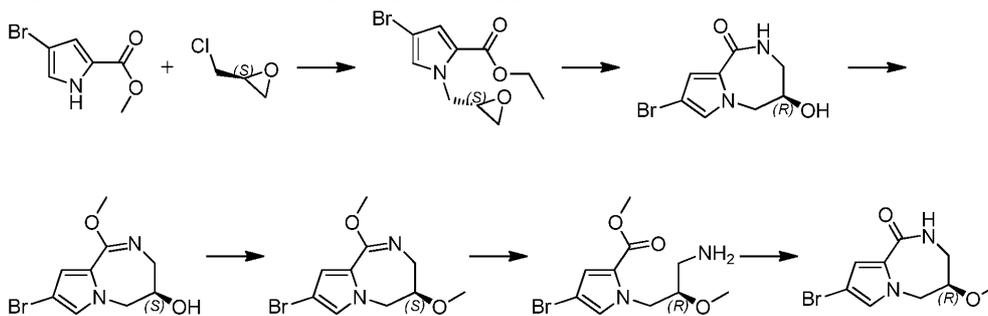
точного соединения 18 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
19		229,0/231,0
20		228,9/230,9
21		229,0/231,0
22		229,0/231,0
23		243,0/245,0
24		243,0/245,0
25		243,0/245,0
26		242,9/244,9
27		243,0/245,0

28		247,0/249,0
29		246,9/248,9
30		255,0/257,0
31		255,0/257,0
32		257,0/259,0
33		257,0/259,0
34		264,9/266,9
35		270,9/272,9
36		304,9/306,9

Промежуточное соединение 37.

(R)-8-бром-4-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.



(A) (R)-8-бром-4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

В раствор метил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (60,0 г, 0,294 моль) и (S)-2-(хлорметил)-оксирана (68,0 г, 0,735 моль) в EtOH (600 мл) добавляли Cs₂CO₃ (115,0 г, 0,352 моль). После перемешивания

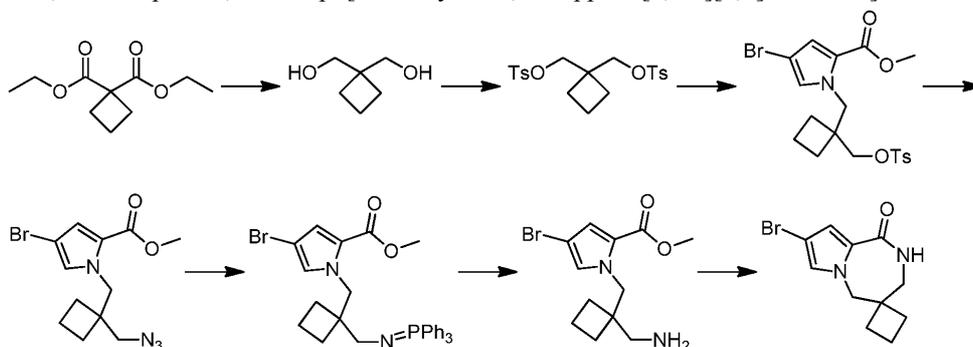
вания при 80°C в течение 2 часов разбавляли смесь водой и экстрагировали ЭА. Концентрировали органический слой, растворяли остаток в EtOH (1000 мл) и добавляли гидроксид аммония (100 мл, 25–28 мас.% раствор в воде). Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь и перекристаллизовывали остаток (ЭА и EtOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (25 г, выход 34,7% за две стадии). МС (m/z): 245,1/247,1 (M+H)⁺.

(В) (R)-8-бром-4-метокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-1-он.

В раствор (R)-8-бром-4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин-1-она. (20,0 г, 0,082 моль) в ДХМ (300 мл) добавляли CF₃SO₃Me (20,0 г, 0,122 моль). После перемешивания при 40°C в течение 16 часов концентрировали смесь. Растворяли остаток в ДМФА (250 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaN (10,0 г, 0,255 моль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут, после чего добавляли йодметан (24,0 г, 0,17 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов разбавляли смесь водой и экстрагировали ЭА. Промывали органический слой солевым раствором и водой, концентрировали с получением желтого маслянистого вещества, которое растворяли в MeOH (300 мл). Добавляли концентрированную хлороводородную кислоту (60 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь и снова растворяли в MeOH (400 мл). Добавляли K₂CO₃ (40,0 г, 0,289 моль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 4 часов. Фильтровали смесь через целит. Концентрировали фильтрат и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%–100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10,0 г, выход 47,7% за четыре стадии). МС (m/z): 259,0/261,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 38.

8'-бром-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[циклобутан-1,4'-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин]-1'-он.



(А) циклобутан-1,1-диилдиметанол.

В суспензию LiAlH₄ (2,3 г, 60 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли диэтил-циклобутан-1,1-дикарбоксилат (8 г, 40 ммоль) в ТГФ (40 мл) в атмосфере азота при 0°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, выливали в воду, доводили pH=3 при помощи 2н. HCl, экстрагировали ЭА, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (2,9 г, выход 63%). МС (m/z): 117,1 (M+H)⁺.

(В) 1,1-бис(4-метилсульфонилоксиметил)циклобутан.

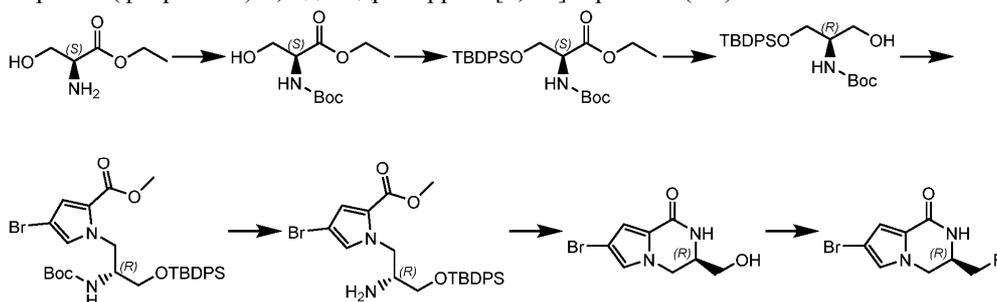
В раствор циклобутан-1,1-диилдиметанола (2,9 г, 25 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли TsCl (10,5 г, 55 ммоль) и Et₃N (7,6 г, 75 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, выливали в воду, экстрагировали ДХМ, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%–100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,5 г, выход 33%).

(С) 8'-бром-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[циклобутан-1,4'-пирроло[1,2-a][1,4]diazепин]-1'-он.

В раствор метил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,7 г, 8,2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (3,4 г, 24,7 ммоль) и 1,1-бис(4-метилсульфонилоксиметил)циклобутан (3,5 г, 8,2 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение 5 часов, выливали в воду, экстрагировали ДХМ. Промывали органический слой водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Растворяли полученное желтое маслянистое вещество в ДМФА (10 мл) и добавляли NaN₃ (1,1 г, 16,4 ммоль). Перемешивали смесь при 100°C в течение ночи, выливали в воду и экстрагировали ЭА. Промывали органический слой водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Растворяли остаток в ЭА (30 мл) и добавляли PPh₃ (2,2 г, 8,2 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали. Растворяли остаток в MeOH (3 мл) и добавляли концентрированную хлороводородную кислоту (10 мл). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 3 часов, концентрировали и перерастворяли в MeOH (10 мл). Добавляли K₂CO₃ (3,4 г, 24,7 ммоль) и Et₃N (4,2 г, 41,1 ммоль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%–100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,2 г, выход 54,1%). МС (m/z): 269,0/271,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 39.

(R)-7-бром-3-(фторметил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2H)-он.



(А) Этил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(трет-бутилдифенилсилил)-L-серинат.

В раствор гидрохлорида этил-L-серината (8,0 г, 47,2 ммоль) и Et_3N (9,5 г, 94,3 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20,6 г, 94,3 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой (100 мл), экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Концентрировали объединенные органические слои и перерастворяли в ДХМ (100 мл). Добавляли 1H-имидазол (4,7 г, 68,6 ммоль) и TBDPSCl (8,3 г, 30,2 ммоль) при 0°C . Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (5,8 г, выход 26,1%). МС (m/z): 372,1 (M+H-100)⁺.

(В) трет-бутил-(R)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат.

В раствор этил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(трет-бутилдифенилсилил)-L-серината (5,4 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) медленно добавляли DIBAL-H (22,9 мл, 22,9 ммоль, 1M в гексане) при -78°C . Перемешивали смесь при -78°C в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию 1 мл воды, 1 мл 15% раствора NaOH и 3 мл воды. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, фильтровали и промывали осадок ДХМ (100 мл). Концентрировали объединенные фильтраты и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (3,1 г, выход 63,3%). МС (m/z): 330,1 (M+H-100)⁺.

(С) Метил-(R)-4-бром-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-1H-пиррол-2-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R)-1-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (2,5 г, 5,8 ммоль), метил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,2 г, 5,8 ммоль) и PPh_3 (2,3 г, 8,7 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) медленно добавляли DIAD (1,8 г, 8,7 ммоль) при 0°C . Затем оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь, разделяли в воде (100 мл) и ДХМ (100 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (2×100 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,0 г, выход 55,8%). МС (m/z): 515,1/517,1 (M+H-100)⁺.

(D) (R)-7-бром-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2H)-он.

Перемешивали раствор метил-(R)-4-бром-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (2,0 г, 3,2 ммоль) в ТФУК (40 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Растворяли остаток в MeOH (50 мл), добавляли Et_3N (1,6 г, 16,2 ммоль) и K_2CO_3 (2,2 г, 16,2 ммоль). Кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь, разделяли в воде (100 мл) и ДХМ (100 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой ДХМ (2×100 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,35 г, выход 44,2%). МС (m/z): 245,0/247,0 (M+H)⁺.

(Е) (R)-7-бром-3-(фторметил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2H)-он.

В смесь (R)-7-бром-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1(2H)-она (450 мг, 1,84 ммоль) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли трифторид диэтиламиносеры (593 мг, 3,68 ммоль) при 0°C . Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. Затем гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали смесь ЭА. Сушили органический слой над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (228 мг, выход 50,2%). МС (m/z): 246,9/248,9 (M+H)⁺.

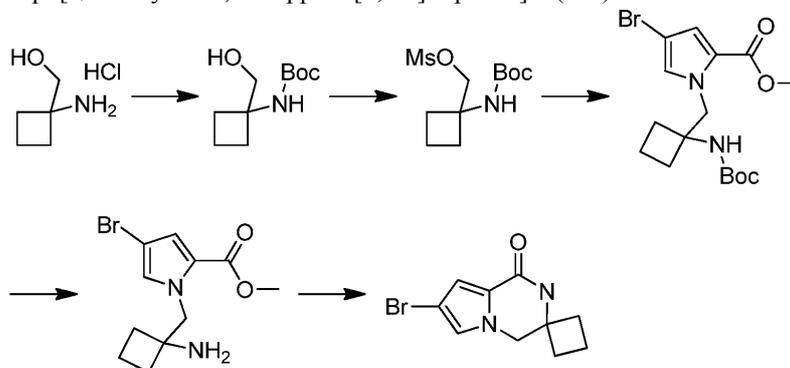
Приведенное ниже промежуточное соединение получали согласно способу получения промежуточного соединения 39 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соот-

ветствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
40		247,0/249,0

Промежуточное соединение 41.

7'-бром-4'Н-спиро[циклобутан-1,3'-пирроло[1,2-а]пиазин]-1'(2'Н)-он.



(А) трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклобутил)карбамат.

В раствор гидрохлорида (1-аминоциклобутил)метанола (2 г, 0,015 моль) и Et₃N (6,2 мл, 0,044 моль) в ДХМ (40 мл) добавляли (Boc)₂O (3,5 г, 0,016 моль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь в ДХМ (30 мл) и насыщенном водном растворе хлорида аммония (30 мл). Промывали органический слой солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и перекристаллизовывали из смеси ПЭ/ЭА с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,4 г, выход 87,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,57 (s, 1H), 4,64 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,39 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

(В) Метил-4-бром-1-((1-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (2,1 г, 0,010 моль) в ДХМ (50 мл) добавляли Et₃N (2,8 мл, 0,020 моль), а затем по каплям MsCl (0,93 мл, 0,012 моль) при 0°C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разделяли реакционную смесь в ДХМ (30 мл) и насыщенном растворе хлорида аммония (30 мл). Промывали органический слой солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Растворяли остаток в ДМФА (40 мл), добавляли метил-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилат (2 г, 0,0096 моль) и Cs₂CO₃ (6,3 г, 0,0192 моль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 8 часов. Разделяли реакционную смесь в ЭА (200 мл) и солевом растворе (300 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой ЭА (200 мл×2). Концентрировали объединенные органические слои и очищали в системе ISCO (ПЭ/ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (1,6 г, выход 41%). МС (m/z): 287,0/289,0 (M+H-100)⁺.

(С) 7'-бром-4'Н-спиро[циклобутан-1,3'-пирроло[1,2-а]пиазин]-1'(2'Н)-он.

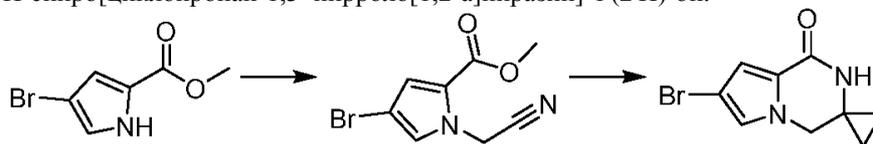
Перемешивали смесь метил-4-бром-1-((1-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутил)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (1,6 г, 0,0041 моль) в ТФУК (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Растворяли остаток в MeOH (20 мл), добавляли Et₃N (3 мл) и K₂CO₃ (2 г, 0,0144 моль). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение 6 часов, а затем концентрировали. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,7 г, выход 66,8%). МС (m/z): 255,9/257,9 (M+H)⁺.

Приведенные ниже промежуточные соединения получали согласно способу получения промежуточного соединения 41 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
42		256,9/258,9
43		265,0/267,0
44		282,9/284,9

Промежуточное соединение 45.

7'-бром-4'H-спиро[циклопропан-1,3'-пирроло[1,2-а]пиазин]-1'(2'H)-он.



(А) Метил-4-бром-1-(цианометил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

Грели смесь метил-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (10 г, 49,0 ммоль), 2-бромацетонитрила (6,17 г, 51,5 ммоль) и K₂CO₃ (10,1 г, 73,5 ммоль) в CH₃CN (100 мл) при 80°C в течение 3,5 часа. Концентрировали реакционную смесь, разделяли в воде (150 мл) и ЭА (150 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой ЭА (2*150 мл). Концентрировали объединенные органические слои с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (11,0 г, выход 92,4%). МС (m/z): 242,9/244,9 (M+H)⁺.

(В) 7'-бром-4'H-спиро[циклопропан-1,3'-пирроло[1,2-а]пиазин]-1'(2'H)-он.

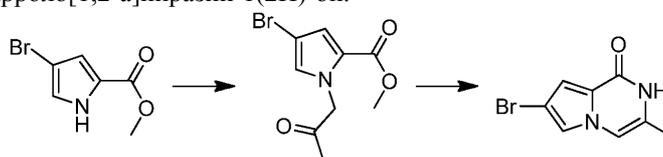
В смесь метил-4-бром-1-(цианометил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (3,0 г, 12,3 ммоль) и Ti(OⁱPr)₄ (5,2 г, 18,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли бромид этилмагния (11 мл, 33 ммоль, 3М в ТГФ) при комнатной температуре. После завершения добавления перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли хлороводородную кислоту (1н., 50 мл), удаляли ТГФ при пониженном давлении и экстрагировали водный слой ДХМ (3*50 мл). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток в системе ISCO (ПЭ/ЭА) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,4 г, выход 10,1%). МС (m/z): 241,0/243,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,01 (ушир.s, 1H), 7,11 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,68 (d, J=1,8 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 0,84-0,79 (m, 4H).

Приведенное ниже промежуточное соединение получали согласно способу получения промежуточного соединения 45 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
46		254,9/256,9

Промежуточное соединение 47.

7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.



(А) Метил-4-бром-1-(2-оксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

В раствор метил-4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (2,0 г, 0,010 моль) в ДМФА (10 мл) добавляли

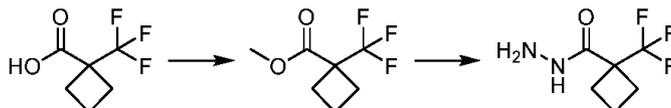
NaH (0,6 г, 0,015 моль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 30 минут, а затем добавляли 1-бромпропан-2-он (1,4 г, 0,010 моль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов, разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Промывали органический слой водой и соевым раствором, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (2,5 г). МС (m/z): 259,9/261,9 (M+H)⁺.

(В) 7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

В раствор метил-4-бром-1-(2-оксопропил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (2,5 г, 0,001 моль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор аммиака в MeOH (10 мл, 7M). Герметично закрывали смесь в автоклаве и перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,5 г, выход 22,0% за две стадии). МС (m/z): 227,0/229,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 48.

1-(трифторметил)циклобутан-1-карбогидразид.



(А) 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбогидразид.

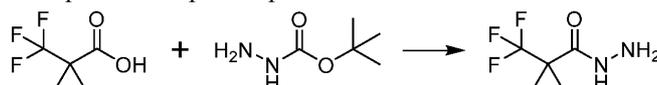
В раствор 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбоновой кислоты (20 г, 119 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (0,75 мл). Кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли гидрат гидразина (85%, 30 мл). Снова кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Разбавляли смесь ЭА, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (19 г, выход 68%). МС (m/z): 183,0 (M+H)⁺.

Приведенные ниже промежуточные соединения получали согласно способу получения промежуточного соединения 48 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
49		161,0
50		169,0
51		179,0
52		185,1
53		199,1

Промежуточное соединение 54.

1-(трифторметил)циклопропан-1-карбогидразид.



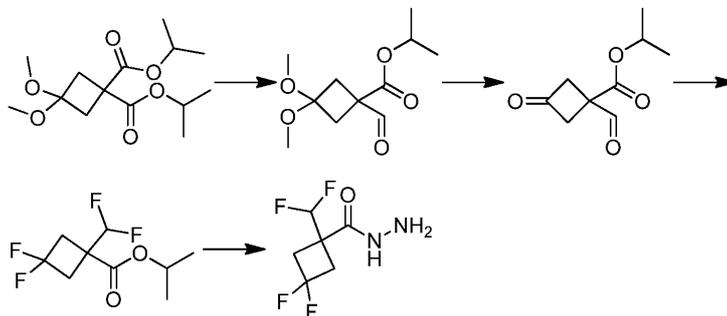
(А) 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбогидразид.

В раствор 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 0,033 моль) и трет-бутилгидразинкарбоксилата (5,5 г, 0,033 моль) в ДХМ (50 мл) добавляли EDCI (6,3 г, 0,033 моль), НОВТ (4,4 г, 0,033 моль) и Et₃N (6,6 г, 0,066 моль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. Концентрировали органический слой в вакууме. Растворяли остаток в ТГФ (80 мл) и добавляли концентрированную хлороводородную кислоту (10 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение но-

чи. Затем концентрировали смесь с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,0 г). МС (m/z): 169,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 55.

1-(дифторметил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбогидразид.



(А) изопропил-1-формил-3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилат.

В смесь диизопропил-3,3-диметоксициклобутан-1,1-дикарбоксилата (5,0 г, 17,34 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли DIBAL-H (35 мл, 35,0 ммоль) при -78°C. Перемешивали смесь при -78°C в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Затем гасили реакцию 2н. HCl и экстрагировали смесь ДХМ. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали в системе ISCO (элюировали ЭА в ПЭ 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (1,83 г, выход 45,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,67 (s, 1H), 5,11-5,03 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 1,24 (d, J=6,3 Гц, 6H).

(В) изопропил-1-формил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат.

Перемешивали смесь изопропил-1-формил-3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата (1,83 г, 7,95 ммоль) в бн. HCl (10 мл, 60 ммоль) при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем экстрагировали смесь ДХМ. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (950 мг). МС (m/z): 185,1 (M+H)⁺.

(С) изопропил-1-(дифторметил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилат.

В смесь полученного выше изопропил-1-формил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (0,95 г) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли трифторид диэтиламиносеры (4,46 г, 27,27 ммоль) при 0°C. Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере азота. Гасили реакцию насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесь ДХМ. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого маслянистого вещества (1,2 г). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,15 (t, J=56,2 Гц, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,3 Гц, 6H).

(D) 1-(дифторметил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбогидразид.

В смесь полученного выше изопропил-1-(дифторметил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (1,20 г) в MeOH (10 мл) добавляли гидрат гидразина (85%, 3 мл). Перемешивали смесь при 75°C в течение ночи в атмосфере азота. Затем удаляли MeOH и экстрагировали остаток ЭА. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (1,0 г). МС (m/z): 201,0 (M+H)⁺.

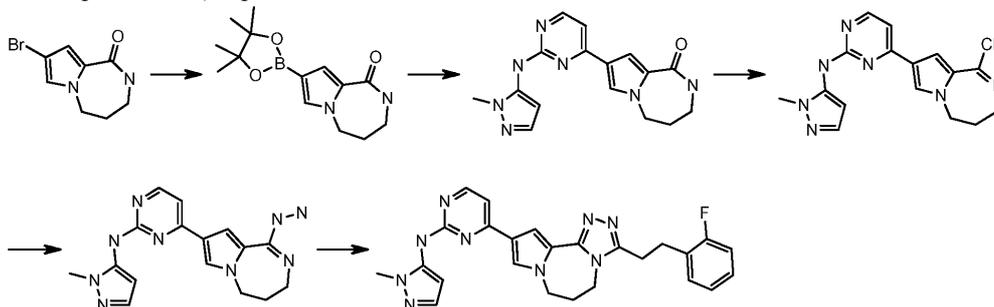
Приведенные ниже промежуточные соединения получали согласно способу получения промежуточного соединения 55 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Промежуточное соединение	Структура	МС (m/z) (M+H) ⁺
56		151,0
57		165,1
58		179,1

Пример 1: Синтез соединений 1-35.

Соединение 1.

4-(3-(2-фторфенэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

Перемешивали смесь 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (6 г, 26,19 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолана) (11,97 г, 47,15 ммоль), Pd₂dba₃ (2,4 г, 2,62 ммоль), трициклогексилфосфина (1,47 г, 5,24 ммоль) и KOAc (7,71 г, 78,58 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) в течение 16 часов при 100°C в атмосфере азота. Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат ЭА (200 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Сушили собранные органические слои над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,55 г, выход 49,1%). МС (m/z): 277,0 (M+H)⁺.

(В) 8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

В смесь 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (17,76 г, 64,32 ммоль) и 4-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амина (13,50 г, 64,40 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (380 мл/70 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,63 г, 3,22 ммоль) и карбонат цезия (52,40 г, 160,82 ммоль). Затем перемешивали смесь в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота. Фильтровали смесь и разбавляли фильтрат ЭА, промывали водой и соевым раствором. Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (16,6 г, выход 79,8%). МС (m/z): 324,1 (M+H)⁺.

(С) 4-(1-гидразинил-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Перемешивали суспензию 8-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (8,00 г, 24,74 ммоль) в POCl₃ (80 мл) при 100°C в атмосфере азота. Концентрировали смесь и выливали остаток в холодный насыщенный раствор NaHCO₃, экстрагировали ЭА. Промывали объединенные органические слои водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (50 мл) и добавляли гидрат гидразина (50 мл, 85%). Затем кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Фильтровали смесь и промывали осадок ТГФ. Промывали органический слой водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением коричневого твердого вещества (3,75 г, выход 47,7%). МС (m/z): 338,1 (M+H)⁺.

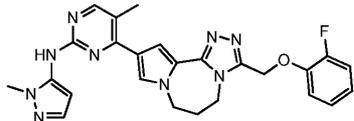
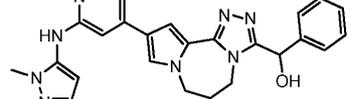
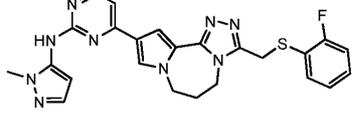
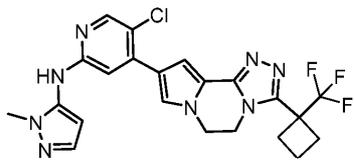
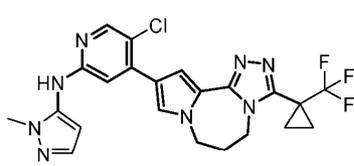
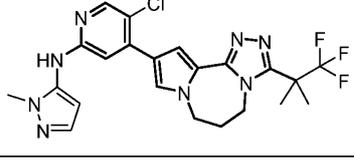
(D) 4-(3-(2-фторфенэтил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

В раствор 4-(1-гидразинил-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амина (100 мг, 0,30 ммоль) и 3-(2-фторфенил)пропановой кислоты (60 мг, 0,35 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли NATU (113 мг, 0,30 ммоль) и Et₃N (58 мг, 0,58 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и растворяли остаток в 5 мл 1,4-диоксана, а затем перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь, очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (66,6 мг, выход 47,1%). МС (m/z): 470,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,31 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 6,27 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,37-4,23 (m, 2H), 4,17-4,00 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 4H), 2,29-2,13 (m, 2H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 1 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

6		470,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 6,25 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 - 2,23 (m, 2H).
7		472,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,45 (ушир., 4H), 3,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
8		472,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,26 - 6,24 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,32 - 2,18 (m, 2H).
9		475,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 - 7,10 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,23 - 6,20 (m, 1H), 4,41 - 4,37 (m, 2H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).
10		477,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,34-2,28 (m, 5H).
11		479,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 4,34 - 4,25 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 2H).

12		484,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 5H), 2,17 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,97 (m, 1H).
13		484,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,05 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,86 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H).
14		485,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 – 7,31 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,48 (t, $J = 55,8$ Гц, 1H), 6,23 – 6,21 (m, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,55 – 2,53 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H).
15		485,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,40-4,26 (m, 2H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).
16		486,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,19 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,13-4,06 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 2H).

17		486,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,26 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,46-4,37 (m, 2H), 4,37-4,29 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 5H).
18		487,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,59 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H).
19		488,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,08 (m, 3H), 6,29 - 6,25 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,35-2,31 (m, 2H).
20		489,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (ушир., 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H).
21		489,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,49 - 1,35 (m, 2H).
22		491,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,24 - 6,21 (m, 1H), 4,35 - 4,19 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 1,72 (s, 6H).

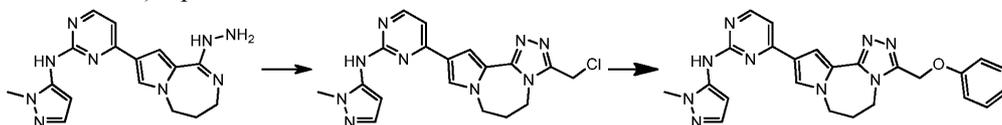
23		491,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,45 (ушир., 4H), 3,66 (s, 3H).
24		493,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,24 - 6,21 (m, 1H), 4,46 - 4,21 (m, 5H), 3,65 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,17 - 1,01 (m, 3H).
25		493,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,14 (q, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,34 - 2,30 (m, 2H).
26		493,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,59-4,35 (m, 2H), 4,33-4,24 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,38-2,21 (m, 2H), 1,85 (s, 3H).
27		496,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 7,48 - 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 4,37 - 4,35 (m, 4H), 4,17 - 4,16 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,29-2,28 (m, 2H).
28		498,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,33-4,16 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,40-2,26 (m, 7H), 1,82-1,60 (m, 4H).

29		500,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,35-6,98 (m, 6H), 6,20 - 6,17 (m, 1H), 5,90-5,88 (m, 1H), 4,08-3,98 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H).
30		503,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 4,35-4,28 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H).
31		517,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 4,27 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 4,20 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,39-2,26 (m, 4H), 1,78-1,59 (m, 4H).
32		523,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,70 (t, <i>J</i> = 55,1 Гц, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,10-4,97 (m, 4H), 4,83 (t, <i>J</i> = 13,2 Гц, 2H), 4,44 (t, <i>J</i> = 12,8 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H).
33		523,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,31-4,24 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 2H).
34		533,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 - 7,31 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,40 - 4,38 (m, 2H), 4,26 - 4,25 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,51 - 2,48 (m, 4H), 2,34 - 2,30 (m, 4H).
35		541,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,54-4,42 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,43-2,38 (m, 2H).

Пример 2: Синтез соединений 36-38.

Соединение 36.

N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3-(феноксиметил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепин-10-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 4-(3-(хлорметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

В раствор 4-(1-гидразинил-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амина (500 мг, 1,48 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли DIPEA (287 мг, 2,22 ммоль), а затем медленно добавляли 2-хлорацетилхлорид (201 мг, 1,78 ммоль) при 0°C. Затем перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре, после чего кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Разбавляли смесь ТГФ (100 мл) и водой (100 мл). Экстрагировали водный слой ТГФ. Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением коричневого маслянистого вещества (587 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (m/z): 454,2 (M+H)⁺.

(В) N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(3-(феноксиметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]diazепин-10-ил)пиримидин-2-амин

В раствор 4-(3-(хлорметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]diazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амина (73,4 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (151 мг, 0,46 ммоль) и фенол (34,9 мг, 0,37 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения очищали реакционную смесь непосредственно в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) и путем пТСХ (ДХМ:MeOH=12/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (19,1 мг, выход 22,7%). МС (m/z): 396,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 3H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 2H).

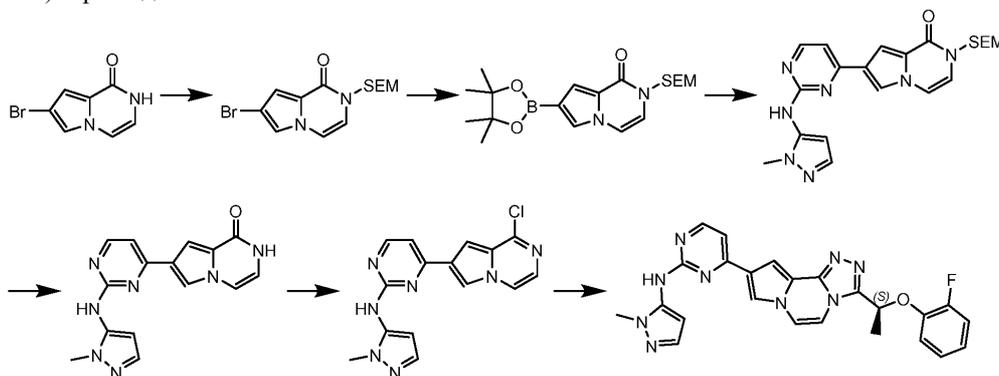
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 36 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
37		472,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,30 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,10 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,28 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 2H).
38		505,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,47 – 4,37 (m, 2H), 4,37 – 4,23 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,39 – 2,26 (m, 2H).

Пример 3: Синтез соединений 39-40.

Соединение 39.

(S)-4-(3-(1-(2-фторфенокси)этил)пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]пиазин-9-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 7-бром-2-(2-(триметилсилил)этокси)метилпирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

В раствор 7-бромпирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-она (21,3 г, 100 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл)

добавляли NaH (6 г, 150 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа, а затем добавляли 2-(триметилсилил)-этоксиметилхлорид (21,6 г, 130 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи и выливали в ледяную воду, экстрагировали ЭА, концентрировали и очищали в системе ISCO (ПЭ/ЭА=5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (16 г, выход 47%). МС (m/z): 342,9/344,9 (M+H)⁺.

(В) 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

Перемешивали смесь 7-бром-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-она (8,5 г, 24,8 ммоль), BPin (9,44 г, 37,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,68 г, 7,44 ммоль), KOAc (4,86 г, 49,6 ммоль) и трициклогексилфосфина (0,417 г, 1,488 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой и экстрагировали ЭА. Концентрировали органический слой, очищали в системе ISCO (ПЭ/ЭА=5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (8,1 г, выход 84%). МС (m/z): 391,1 (M+H)⁺.

(С) 7-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

Перемешивали смесь 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиазол-5-ил)пиримидин-2-амин (627 мг, 3 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-она (1170 мг, 3 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (122 мг, 0,15 ммоль) и Na₂CO₃ (636 мг, 3 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой и экстрагировали ЭА. Концентрировали органический слой, очищали в системе ISCO (ДХМ/MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (800 мг, выход 61%). МС (m/z): 438,2 (M+H)⁺.

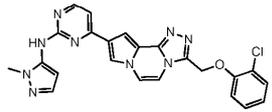
(D) 7-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-он.

Перемешивали раствор 7-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-она (800 мг, 1,8 ммоль) в ТФУК (3 мл) при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и добавляли гидроксид аммония. Фильтровали и промывали осадок водой, сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (500 мг). МС (m/z): 380,0 (M+H)⁺.

(Е) (S)-4-(3-(1-(2-фторфенокси)этил)пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]пиазин-9-ил)-N-(1-метил-1H-пиазол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Перемешивали смесь 7-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пирроло[1,2-а]пиазин-1(2H)-она (93 мг, 0,3 ммоль) в POCl₃ (2 мл) при 100°C в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и добавляли водный NaHCO₃, доводя до pH=8. Экстрагировали водный слой ДХМ. Сушили органический слой над безводным Na₂SO₄, концентрировали. Растворяли остаток в EtOH (5 мл) и добавляли (S)-2-(2-фторфенокси)-пропангидразид (59 мг, 0,30 ммоль). Кипятили полученную смесь с обратным холодильником в течение ночи. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и очищали остаток в системе ISCO (элюировали MeOH в воде 0~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (85 мг, выход 60%). МС (m/z): 470,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,31 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,20-6,97 (m, 5H), 6,35 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,97-5,92 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,88 (d, J=6,8 Гц, 3H).

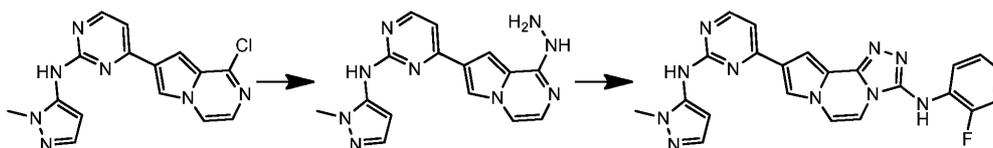
Приведенное ниже соединение получали согласно способу получения соединения 39 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
40		472,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 – 7,43 (m, 1H), 7,42 – 7,41 (m, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 3H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

Пример 4: Синтез соединений 41-43.

Соединение 41.

N-(2-фторфенил)-9-(2-((1-метил-1H-пиазол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]пиазин-3-амин.



В раствор 4-(1-хлорпирроло[1,2-а]пирозин-7-ил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиримидин-2-амина (130 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрат гидразина (2 мл, 85%), а затем грели смесь при 80°C в течение 4 часов. Затем экстрагировали смесь ДХМ. Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли остаток в ДХМ (5 мл), добавляли 1-фтор-2-изоцианатобензол (70 мг, 0,51 ммоль) и POCl_3 (3 мл) и грели полученную смесь при 60°C в течение 3 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и доводили остаток до pH=8 водным NaHCO_3 . Экстрагировали водный слой ДХМ. Сушили органический слой над безводным Na_2SO_4 , концентрировали. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали MeOH в воде 0~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (15,0 мг, выход 10,0%). МС (m/z): 441,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 6,30 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H).

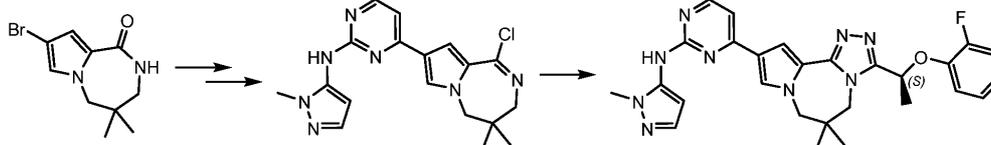
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 41 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
42		471,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,17 - 6,92 (m, 4H), 6,19 (s, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 3,94 - 3,90 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,27 - 2,24 (m, 2H).
43		490,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 2H).

Пример 5: Синтез соединений 44-52.

Соединение 44.

(S)-4-(3-(1-(2-фторфенокси)этил)-6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 4-(1-хлор-4,4-диметил-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиримидин-2-амин.

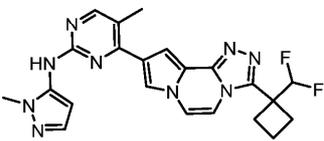
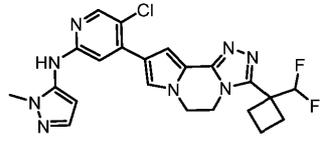
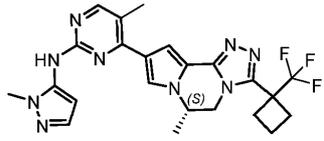
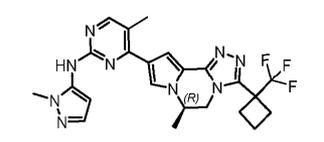
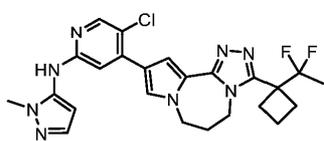
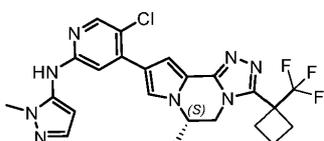
Указанное в заголовке промежуточное соединение получали согласно способу, описанному в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов.

(В) (S)-4-(3-(1-(2-фторфенокси)этил)-6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Кипятили смесь 4-(1-хлор-4,4-диметил-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиримидин-2-амина (111 мг, 0,3 ммоль) и (S)-2-(2-фторфенокси)пропангидразида (59 мг, 0,3 ммоль) в EtOH (10 мл) с обратным холодильником в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали остаток в системе ISCO (элюировали MeOH в воде 0~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 26%). МС (m/z): 514,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,26 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,81-5,76 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,81 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 44 с использова-

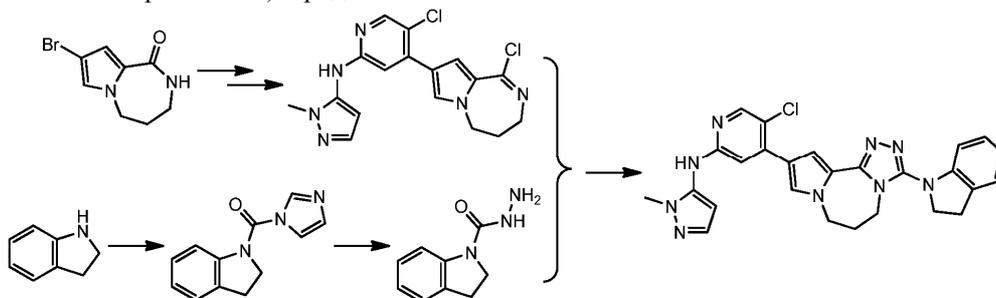
нием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
45		450,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,56 (t, J = 56 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,78-2,60 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H).
46		471,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,46 (t, J = 56,0 Гц, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 1H), 4,38 - 4,36 (m, 2H), 4,25 - 4,24 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,69 - 2,67 (m, 2H), 2,52 - 2,48 (m, 2H), 2,11 - 2,10 (m, 1H), 1,96 - 1,93 (m, 1H).
47		484,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
48		484,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,26 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 4,36 - 4,32 (m, 1H), 4,11 - 4,07 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,75 - 2,69 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Гц, 3H).
49		499,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,21 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,50 (t, J = 19,2 Гц, 3H).
50		503,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,40 (d, J = 8,6 Гц, 3H).

51		511,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,42 (t, $J=56$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 0,74 - 0,70 (m, 4H).
52		517,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,23 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 2H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,46 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Пример 6: Синтез соединений 53-54. Соединение 53.

5-хлор-4-(3-(индолин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.



(А) 5-хлор-4-(1-хлор-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

Указанное в заголовке промежуточное соединение получали согласно способу, описанному в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов.

(В) индолин-1-карбогидразид.

В раствор индолина (500 мг, 4,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) и DIPEA (0,76 мл, 4,6 ммоль) по частям добавляли CDI (750 мг, 4,6 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и разбавляли водой (100 мл), экстрагировали ЭА (200 мл×2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (10 мл) и добавляли гидрат гидразина (20 мл, 85%). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли растворитель и разделяли остаток в ЭА (50 мл) и солевом растворе (30 мл). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, неочищенное), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z): 178,1 (M+H)⁺.

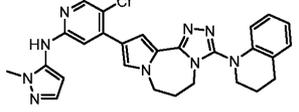
(С) 5-хлор-4-(3-(индолин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]diazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

Перемешивали смесь 5-хлор-4-(1-хлор-4,5-дигидро-3Н-пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-8-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амина (60 мг, 0,16 ммоль) и индолин-1-карбогидразида (43 мг, 0,24 ммоль) в POCl₃ (5 мл) при 60°C в течение 3 часов, а затем при 90°C в течение 4 часов. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и доводили остаток до pH=10 при помощи 2М раствора NaOH, экстрагировали ДХМ (30 мл×2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), концентрировали и очищали путем пТСХ (ДХМ/MeOH=13/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (12 мг, выход 15%). МС (m/z): 498,2 (M+H)⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,04 (t, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,93 (t, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,13 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H).

Приведенное ниже соединение получали согласно способу получения соединения 53 с использова-

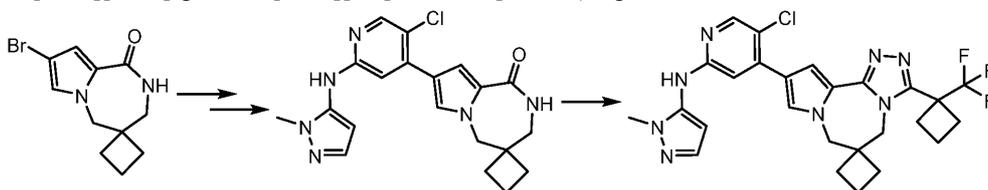
нием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
54		512,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,72 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,24 - 6,20 (m, 2H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 2,83 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 2,02 - 1,98 (m, 2H).

Пример 7: Синтез соединений 55-210.

Соединение 55.

5-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3'-(1-(трифторметил)циклобутил)-5'H,7'H-спиро[циклобутан-1,6'-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепин]-10'-ил)пиридин-2-амин.



(А) 8'-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[циклобутан-1,4'-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин]-1'-он.

Указанное в заголовке промежуточное соединение получали согласно способу, описанному в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов.

(В) 5-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3'-(1-(трифторметил)циклобутил)-5'H,7'H-спиро[циклобутан-1,6'-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепин]-10'-ил)пиридин-2-амин.

Перемешивали смесь 8'-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[циклобутан-1,4'-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин]-1'-она (55 мг, 0,14 ммоль) и 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбогидразида (25 мг, 0,14 ммоль) в POCl₃ (3 мл) при 100°C в течение 30 минут. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и довели остаток до pH=8 раствором NaHCO₃, экстрагировали ЭА. Промывали объединенные органические слои водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Растворяли остаток в EtOH (3 мл) и уксусной кислоте (2 капли) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 1,5 часа в условия микроволнового облучения. Затем концентрировали смесь и очищали остаток в системе ISCO (элюировали MeOH в воде 0-100%) и путем пТСХ (ДХМ/MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (20 мг, выход 27%). МС (m/z): 543,1 (M+H)⁺.

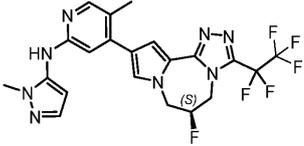
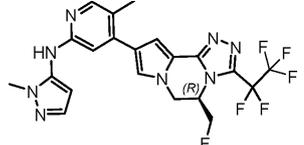
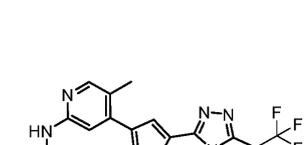
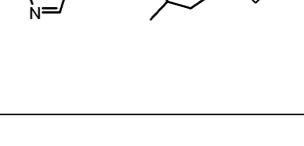
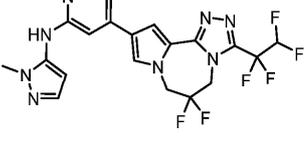
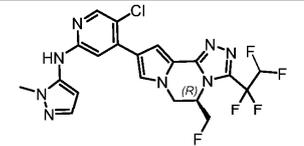
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 5H).

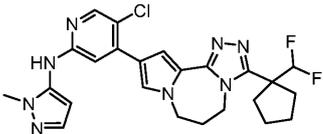
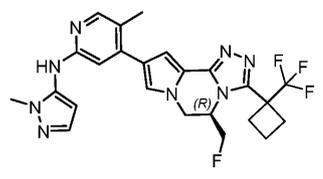
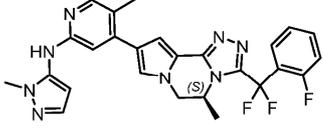
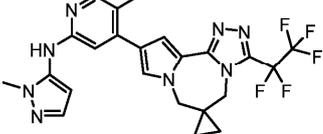
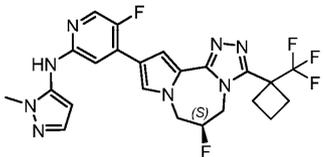
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 55 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

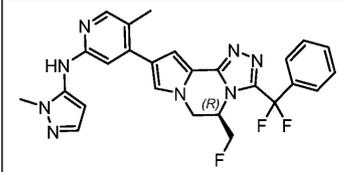
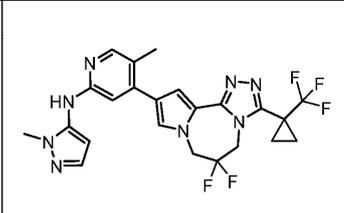
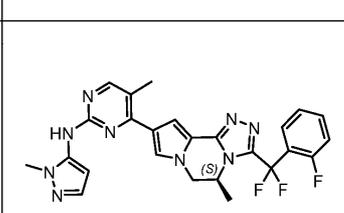
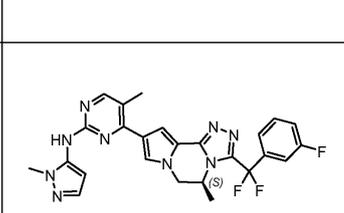
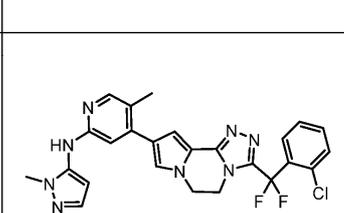
Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
56		457,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,30-5,21 (m, 1H), 4,83-4,48 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 1,62-1,49 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).
57		457,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,21 - 6,18 (m, 1H), 5,58 - 5,19 (m, 1H), 4,76 - 4,46 (m, 4H), 2,64 - 2,48 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,15 - 1,04 (m, 3H).
58		467,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,27-6,93 (m, 3H), 6,22 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,57 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,49 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H).
59		471,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 1H), 6,03 - 5,75 (m, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 2H).
60		475,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,02 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,35 (dt, J = 13,9, 3,6 Гц, 2H), 4,12 (ddd, J = 14,0, 7,5, 3,4 Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,28 (d, J = 0,4 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 7,0 Гц, 3H).
61		477,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 5,46 - 5,12 (m, 1H), 4,81 - 4,41 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,61 - 2,49 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 3H).
62		479,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 - 7,28 (m, 1H), 7,26 - 7,00 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,20 - 6,18 (m, 1H), 5,37 - 5,32 (m, 1H), 4,73 - 4,43 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
63		483,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,21 - 6,19 (m, 1H), 5,35 - 5,34 (m, 1H), 4,71 - 4,48 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).

64		483,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 1H), 4,98 - 4,95 (m, 1H), 4,68 - 4,32 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,42 - 2,21 (m, 2H), 1,84 - 1,65 (m, 2H).
65		487,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 - 7,03 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,18 - 5,12 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 6H), 2,00 - 1,89 (m, 2H).
66		487,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,00 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 0,84 - 0,79 (m, 2H), 0,78 - 0,72 (m, 2H).
67		487,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,04 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,19 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,16 - 5,12 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 6H), 1,97 - 1,92 (m, 2H).
68		491,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,64 - 4,61 (m, 2H), 4,51 - 4,48 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

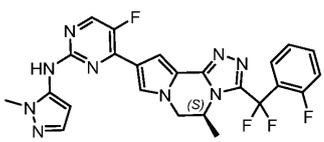
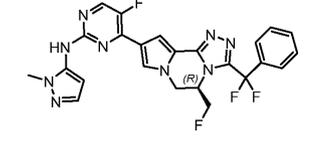
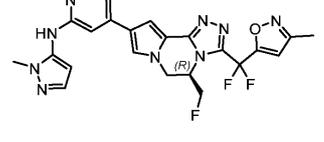
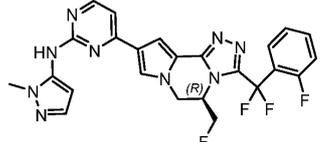
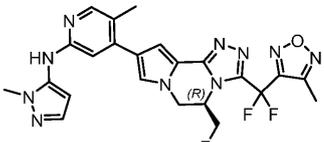
69		491,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 3H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,3, 1,4$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,27 – 5,08 (m, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
70		492,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
71		492,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 2H), 7,48 – 7,29 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,23 – 5,19 (m, 1H), 4,50 – 4,47 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 5,8$ Гц, 3H).
72		493,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,02 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,21 – 6,18 (m, 1H), 4,56 – 4,30 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 21,6$ Гц, 3H).
73		495,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 – 7,29 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 – 6,20 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,34 (ушир., 2H), 4,21 (ушир., 2H), 3,64 (s, 3H), 2,27 (ушир., 2H).
74		496,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,25 – 6,23 (m, 1H), 4,87 (t, $J = 12,9$ Гц, 2H), 4,59 (t, $J = 12,9$ Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,00 – 2,90 (m, 4H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,00 (m, 1H).

75		497,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,21 - 6,19 (m, 1H), 5,64 - 5,53 (m, 1H), 4,78 - 4,49 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 4H).
76		497,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,37 - 5,35 (m, 1H), 4,74 - 4,38 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
77		497,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,59 - 4,55 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
78		497,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,31 - 7,04 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,87 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,75 (t, $J = 12,4$ Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
79		499,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41 - 6,89 (m, 4H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 5,37 - 5,34 (m, 1H), 4,84 - 4,42 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).
80		499,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,42 - 6,93 (m, 4H), 6,24 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,73 - 5,51 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 4H), 3,67 (s, 3H).

81		499,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,47 - 6,10 (m, 2H), 4,32 - 4,18 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,43 - 2,39 (m, 2H), 2,31 - 2,27 (m, 2H), 2,20 - 2,16 (m, 2H), 1,80 - 1,55 (m, 4H).
82		501,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,19 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,64 - 4,35 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H).
83		505,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 - 7,68 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,24 - 6,20 (m, 1H), 5,26 - 5,16 (m, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,5 Гц, 3H).
84		505,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,83 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 0,74 (t, J = 5,6 Гц, 2H).
85		505,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,55 - 5,35 (m, 1H), 4,65 - 4,43 (m, 2H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 21,0, 9,8 Гц, 1H), 2,89 - 2,69 (m, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H).

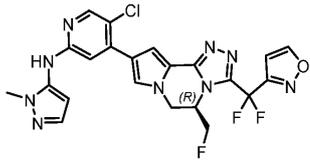
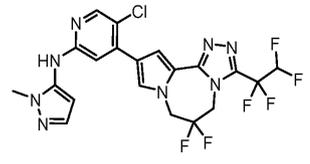
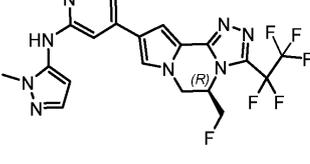
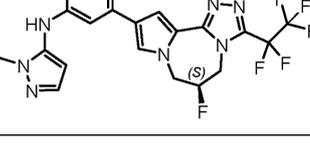
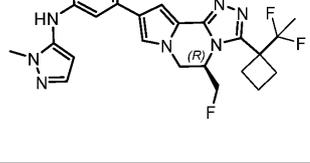
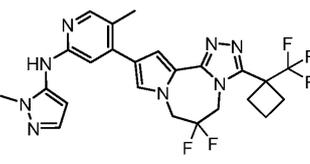
86		505,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 – 7,56 (m, 6H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,24 – 6,21 (m, 1H), 5,39 – 5,33 (m, 1H), 4,73 – 4,53 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
87		505,3	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,77 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,65 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 2H).
88		506,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,30 – 5,12 (m, 1H), 4,54 – 4,49 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
89		506,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 3H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,16 – 5,13 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,24 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
90		507,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,66 – 4,63 (m, 2H), 4,51 – 4,48 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

91		507,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,29 – 5,12 (m, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
92		507,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,27 – 5,09 (m, 1H), 4,74 – 4,18 (m, 6H), 3,68 (s, 3H).
93		507,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,30 – 7,02 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 0,86 – 0,73 (m, 4H).
94		508,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 2H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 2H), 4,59 – 4,46 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
95		508,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,93 – 7,90 (m, 2H), 7,68 – 7,61 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,33 – 6,28 (m, 1H), 5,26 – 5,24 (m, 1H), 4,55 – 4,52 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
96		509,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,83 – 7,67 (m, 3H), 7,52 – 7,38 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,25 – 6,21 (m, 1H), 5,53 – 5,34 (m, 1H), 4,81 – 4,55 (m, 4H), 3,66 (s, 3H).

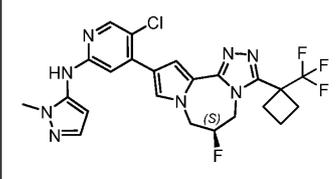
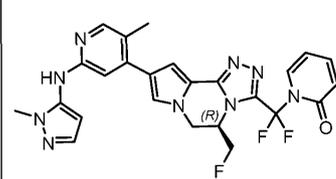
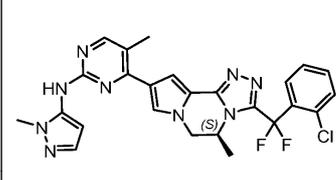
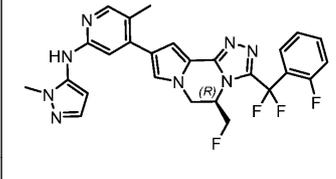
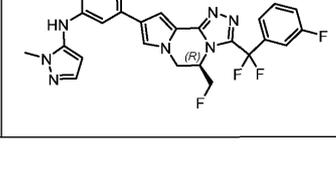
97		510,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,93 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,27 – 5,17 (m, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
98		510,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 1H), 7,72 – 7,53 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,49 – 5,35 (m, 1H), 4,87 – 4,50 (m, 4H), 3,68 (s, 3H).
99		510,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,43 – 5,30 (m, 1H), 4,73 – 4,46 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
100		510,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,46 – 5,35 (m, 1H), 4,80 – 4,56 (m, 4H), 3,67 (s, 3H).
101		511,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,48 – 5,37 (m, 1H), 4,77 – 4,49 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

102		512,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
103		513,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,26 – 5,17 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
104		513,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,37 (t, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,52 (dd, $J = 5,8, 3,0$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,26 – 5,14 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H), 4,64 – 4,42 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
105		513,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,83 – 2,79 (m, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 3H), 2,38 – 2,16 (m, 2H), 2,07 – 1,88 (m, 2H), 1,49 (t, $J = 19,2$ Гц, 3H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).
106		515,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,25 – 6,23 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,89 – 4,64 (m, 4H), 3,67 (s, 3H).

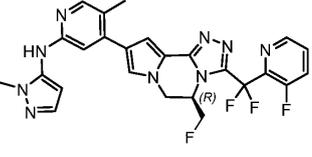
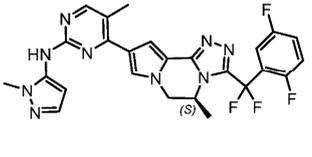
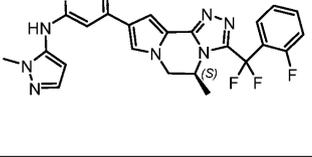
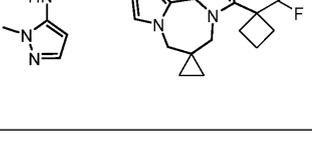
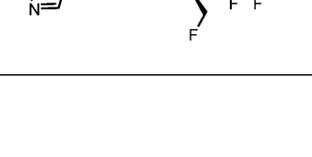
107		515,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,82 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,72 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,66 (s, 3H).
108		515,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,91 - 4,74 (m, 1H), 4,48 - 4,30 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
109		515,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
110		516,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,50 - 8,48 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,44 - 5,32 (m, 1H), 4,76 - 4,49 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
111		516,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 1H), 4,77 - 4,36 (m, 4H), 3,67 (s, 3H).

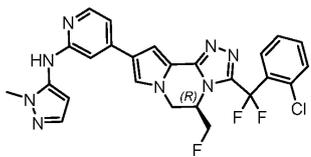
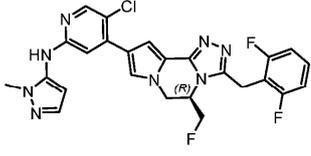
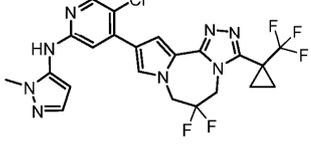
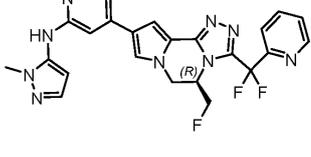
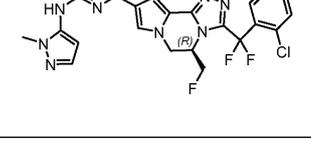
112		516,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 1H), 7,84 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,42 - 5,36 (m, 1H), 4,81 - 4,51 (m, 4H), 3,66 (s, 3H).
113		517,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,40 - 6,89 (m, 4H), 6,24 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,92 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,76 (t, $J = 12,6$ Гц, 2H), 3,66 (s, 3H).
114		517,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,48 - 5,28 (m, 1H), 4,77 - 4,40 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).
115		517,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,64 - 5,53 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 4H), 3,66 (s, 3H).
116		517,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 4,93 - 4,91 (m, 1H), 4,65 - 4,40 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,79 - 2,77 (m, 2H), 2,61 - 2,59 (m, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 2H), 1,48 (t, $J = 19,2$ Гц, 3H).
117		519,3	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,18 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,78 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,47 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H).

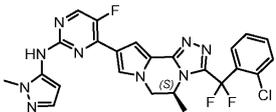
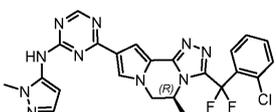
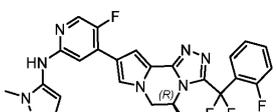
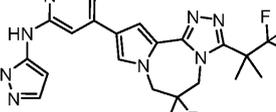
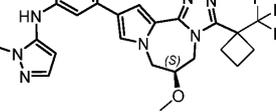
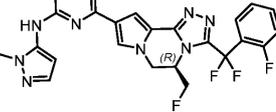
118		521,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,19 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
119		521,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29 – 7,02 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,02 – 1,80 (m, 6H).
120		521,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,50 (t, J = 55,6 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 2H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,46 – 3,43 (m, 4H), 2,33 – 2,30 (m, 2H).
121		521,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 – 6,21 (m, 1H), 4,98 – 4,97 (m, 1H), 4,72 – 4,33 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,96 – 2,93 (m, 2H), 2,69 – 2,67 (m, 2H), 2,14 – 1,99 (m, 2H).
122		521,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 – 7,29 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,22 – 6,20 (m, 1H), 5,50 – 5,39 (m, 1H), 4,64 – 4,28 (m, 3H), 4,13 – 4,11 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,95 – 2,93 (m, 1H), 2,81 – 2,76 (m, 3H), 2,16 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,99 (m, 1H).

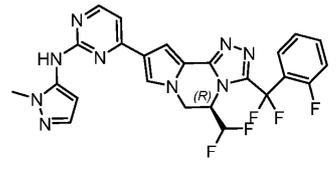
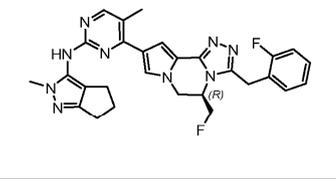
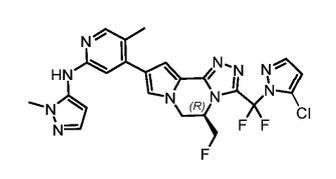
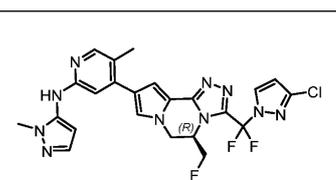
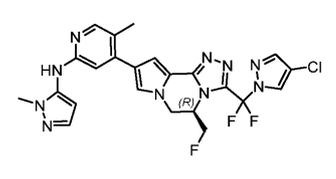
123		521,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,25 - 6,23 (m, 1H), 5,53 - 5,41 (m, 1H), 4,63 - 4,30 (m, 3H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,00 - 2,97 (m, 1H), 2,83 - 2,79 (m, 3H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 2,02 - 1,99 (m, 1H).
124		522,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,51 - 6,44 (m, 2H), 6,19 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,50 - 5,37 (m, 1H), 4,85 - 4,61 (m, 3H), 4,57 - 4,46 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
125		522,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 6,27 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
126		523,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,49 - 5,33 (m, 1H), 4,76 - 4,54 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
127		523,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 5H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,24 - 6,20 (m, 1H), 5,41 - 4,38 (m, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

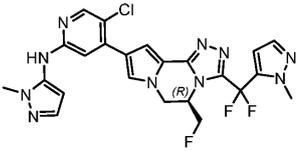
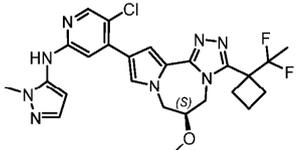
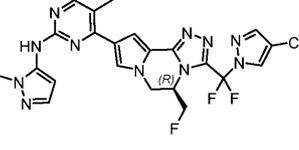
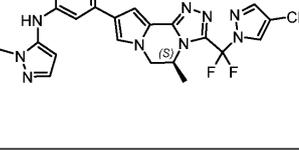
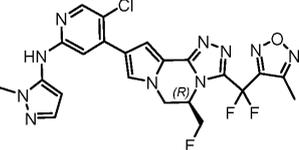
128		523,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,22 - 6,19 (m, 1H), 5,37 - 5,33 (m, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
129		523,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 5H).
130		524,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 4H), 6,26 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,32 - 5,14 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
131		524,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,31 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,45 - 5,39 (m, 1H), 4,84 - 4,55 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
132		524,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H), 7,50 - 7,32 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,68 - 5,50 (m, 1H), 4,83 - 4,48 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

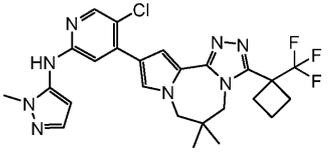
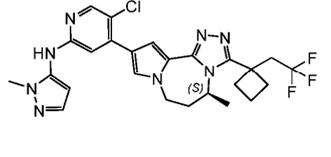
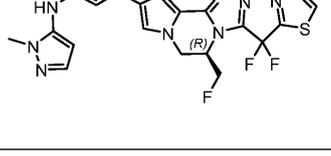
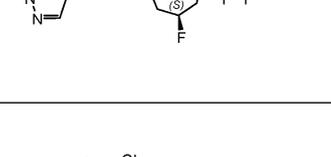
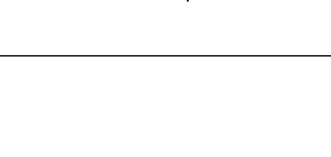
133		524,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,50 – 5,20 (m, 1H), 4,77 – 4,49 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
134		524,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,71 – 7,45 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,33 – 5,14 (m, 1H), 4,54 – 4,51 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
135		525,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,50 – 7,36 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,26 – 5,17 (m, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
136		525,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31 – 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 – 6,20 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,71 – 2,52 (m, 4H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,85 (m, 1H), 1,49 (t, $J = 19,2$ Гц, 3H), 0,72 – 0,65 (m, 4H).
137		525,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,89 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,40 – 5,35 (m, 1H), 4,81 – 4,50 (m, 4H), 3,68 (s, 3H).

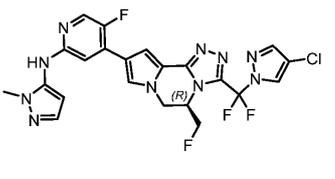
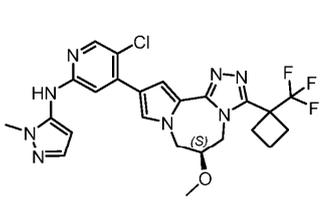
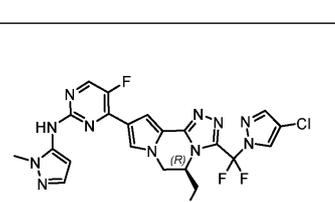
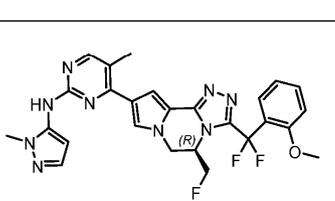
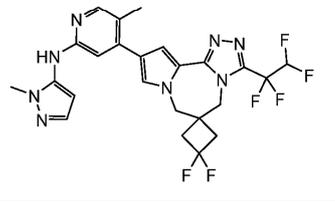
138		525,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,49 - 5,43 (m, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 4H), 3,68 (s, 3H).
139		525,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,30 - 5,25 (m, 1H), 4,79 - 4,61 (m, 2H), 4,56 - 4,36 (m, 2H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 3,65 (s, 3H).
140		525,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,86 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,70 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,42-1,41 (m, 2H).
141		526,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,55 - 5,29 (m, 1H), 4,79 - 4,52 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).
142		526,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,92 - 7,90 (m, 2H), 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,32 - 6,29 (m, 1H), 5,50 - 5,44 (m, 1H), 4,84 - 4,58 (m, 4H), 3,71 (s, 3H).

143		526,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,36 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,32 - 5,20 (m, 1H), 4,62 - 4,60 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
144		527,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,67 - 7,65 (m, 2H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (ушир.s, 1H), 6,35 (ушир.s, 1H), 5,50 - 5,44 (m, 1H), 4,84 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 4,65 - 4,60 (m, 2H), 3,68 (s, 3H).
145		527,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 3H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,44 - 5,40 (m, 1H), 4,81 - 4,56 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).
146		527,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,83-4,72 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 1,74 (s, 6H).
147		527,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,22 - 6,20 (m, 1H), 4,44 - 4,08 (m, 4H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,87 - 2,67 (m, 5H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).
148		528,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 4,88 - 4,56 (m, 4H), 3,67 (s, 3H).

149		528,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 – 7,66 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,61 – 6,26 (m, 2H), 5,74 – 5,55 (m, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 4,78 – 4,62 (m, 1H), 3,70 (s, 3H).
150		528,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,27 – 7,04 (m, 3H), 5,25-5,07 (m, 1H), 4,71 – 4,10 (m, 7H), 3,58 (s, 3H), 2,61 – 2,51 (m, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 5H).
151		528,9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,20 – 5,08 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,50 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,44 – 4,43 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
152		529,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,27 – 5,14 (m, 1H), 4,70 – 4,38 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
153		529,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,19 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,21 – 5,05 (m, 1H), 4,69 – 4,40 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

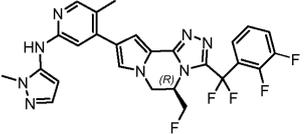
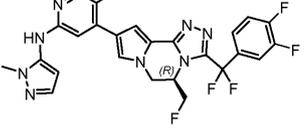
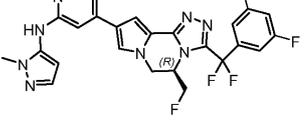
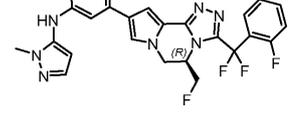
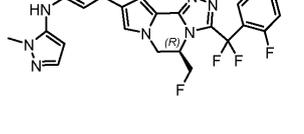
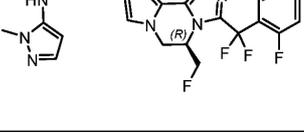
154		529,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,42 – 5,23 (m, 1H), 4,75 – 4,52 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).
155		529,5	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 – 7,30 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,23 – 6,21 (m, 1H), 4,41 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,17 – 3,99 (m, 2H), 3,81 – 3,78 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,90 – 2,86 (m, 1H), 2,65 – 2,61 (m, 3H), 2,02 – 1,98 (m, 1H), 1,93 – 1,89 (m, 1H), 1,51 (t, J = 19,1 Гц, 3H).
156		530,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,26 – 5,05 (m, 1H), 4,77 – 4,41 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
157		530,9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,23 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,92 – 4,82 (m, 1H), 4,48 – 4,30 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
158		531,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,49 – 5,39 (m, 1H), 4,79 – 4,52 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

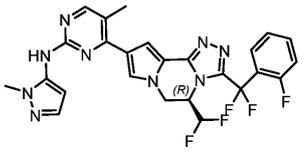
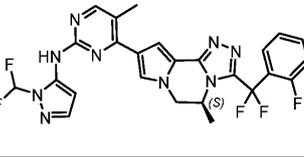
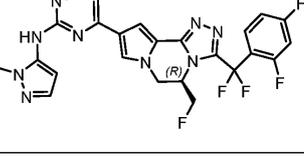
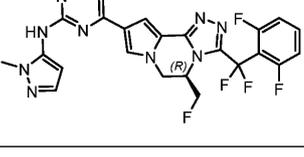
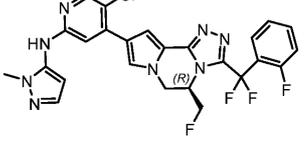
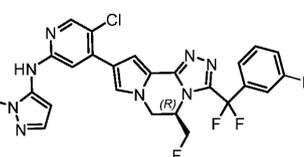
159		531,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,21 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,92 – 2,84 (m, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,02 (s, 6H).
160		531,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,35 – 7,33 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,26 – 6,24 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,43 (m, 1H), 4,20 – 4,17 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 4H), 2,18 – 2,16 (m, 1H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,5 Гц, 3H).
161		532,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 – 8,04 (m, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,47 – 5,33 (m, 1H), 4,80 – 4,52 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).
162		533,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,77 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,44 (d, J = 44,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,52 (m, 2H), 4,43 – 4,19 (m, 2H), 3,65 (s, 3H).
163		533,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,70 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 4,73 – 4,44 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).

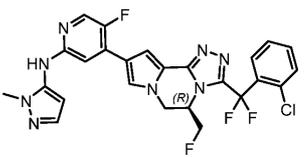
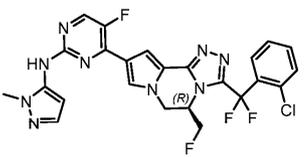
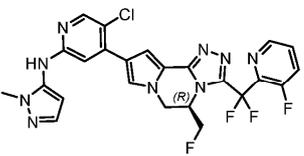
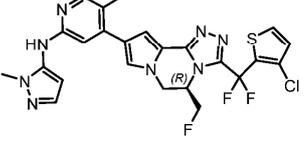
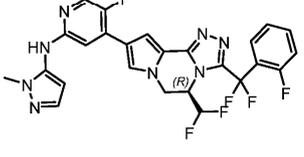
164		533,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 6,21 - 6,19 (m, 1H), 5,31 - 5,01 (m, 1H), 4,77 - 4,42 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
165		533,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,00 - 2,97 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).
166		534,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (t, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,22 - 5,12 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 3H), 3,67 (s, 3H).
167		536,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 6,30 - 6,27 (m, 1H), 5,45 - 5,37 (m, 1H), 4,91 - 4,50 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
168		537,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 - 7,03 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,74 - 2,55 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

169		537,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (t, $J = 55,2$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,78 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,54 (t, $J = 12,7$ Гц, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).
170		539,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 - 7,24 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,52 - 5,35 (m, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
171		539,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,82 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,48 (t, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,91 - 2,73 (m, 4H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H).
172		539,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,50 - 5,44 (m, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
173		540,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 - 7,81 (m, 2H), 7,78 - 7,46 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 5,54 - 5,36 (m, 1H), 4,84 - 4,54 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
174		540,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,65 (dd, $J = 4,6, 1,3$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,2, 4,6$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,37 - 5,27 (m, 1H), 4,74 - 4,65 (m, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

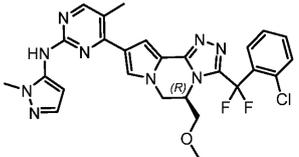
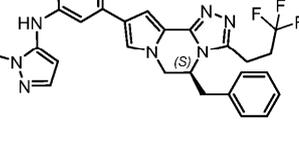
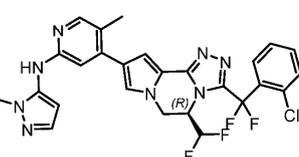
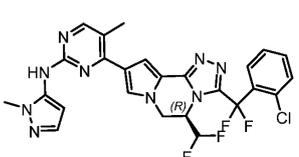
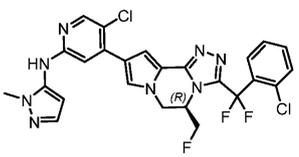
175		540,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,24 – 6,21 (m, 1H), 5,33 – 5,10 (m, 1H), 4,76 – 4,46 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,45 – 2,43 (m, 3H).
176		540,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 2H), 7,69 – 7,66 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,36 – 7,34 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 1H), 4,87 – 4,62 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
177		540,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,66 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,44 – 5,41 (m, 1H), 4,75 – 4,59 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).
178		541,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 2H), 7,68 – 7,65 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,24 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,30 – 5,16 (m, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
179		541,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,57 – 6,25 (m, 1H), 6,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,67 – 5,54 (m, 1H), 4,88 – 4,78 (m, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

180		541,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,23 - 6,18 (m, 1H), 5,51 - 5,36 (m, 1H), 4,79 - 4,55 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
181		541,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,71 - 7,51 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,20 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 4,76 - 4,51 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
182		541,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 4,74 - 4,51 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
183		541,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 - 7,47 (m, 4H), 7,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,51 - 5,35 (m, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
184		541,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,52 - 5,34 (m, 1H), 4,78 - 4,59 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
185		541,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,23 - 6,20 (m, 1H), 5,52 - 5,35 (m, 1H), 4,91 - 4,56 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

186		542,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 6,58 – 6,23 (m, 2H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).
187		542,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,78 – 7,63 (m, 3H), 7,61 – 7,17 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,52 (ушир. s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 5,1$ Гц, 3H).
188		542,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 – 7,76 (m, 2H), 7,59 – 7,45 (m, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 3H), 6,30 – 6,26 (m, 1H), 5,53 – 5,36 (m, 1H), 4,87 – 4,59 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
189		542,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 – 7,70 (m, 2H), 7,56 – 7,22 (m, 4H), 6,31 – 6,25 (m, 1H), 5,54 – 5,37 (m, 1H), 4,89 – 4,51 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
190		543,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,85 – 7,69 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,48 – 5,42 (m, 1H), 4,85 – 4,57 (m, 4H), 3,68 (s, 3H).
191		543,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,42 – 5,36 (m, 1H), 4,79 – 4,54 (m, 4H), 3,66 (s, 3H).

192		543,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,67 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 – 7,52 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,21 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,49 – 5,43 (m, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
193		544,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,88 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 1H), 4,93 – 4,58 (m, 4H), 3,68 (s, 3H).
194		544,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 – 7,98 (m, 1H), 7,88 – 7,74 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,52 – 5,18 (m, 1H), 4,80 – 4,53 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
195		544,9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,44 – 5,22 (m, 1H), 4,74 – 4,53 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).
196		545,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,54 – 6,26 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,67 – 5,55 (m, 1H), 4,92 – 4,87 (m, 1H), 4,71 – 4,59 (m, 1H), 3,63 (s, 3H).

197		546,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 5,53 – 5,42 (m, 1H), 4,80 – 4,56 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
198		547,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,52 – 6,25 (m, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,45 – 5,32 (m, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,64 – 4,51 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).
199		547,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,79 – 4,70 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
200		549,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,17 – 5,12 (m, 1H), 4,75 – 4,40 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
201		551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 5,23-5,18 (m, 1H), 4,67 – 4,39 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

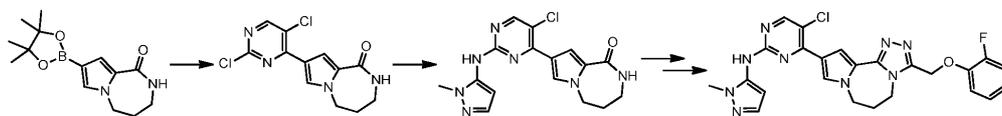
202		552,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 6,25 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,76 – 4,42 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).
203		553,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,89 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,01 – 4,89 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 14$ Гц, 1H), 4,34-4,25 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,00- 2,96 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 2H).
204		557,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,54 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,68 – 7,52 (m, 4H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 - 6,19 (m, 1H), 6,19 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,71 – 5,58 (m, 1H), 4,89 – 4,77 (m, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
205		557,9	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 – 7,82 (m, 2H), 7,70 – 7,53 (m, 3H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,59 – 6,23 (m, 2H), 5,75 – 5,59 (m, 1H), 5,01 – 4,87 (m, 1H), 4,76 - 4,63 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).
206		559,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,69 – 7,50 (m, 3H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 1H), 4,82 - 4,60 (m, 4H), 3,66 (s, 3H).

207		559,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 4,6, 1,2 Гц, 1H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц), 6,97 (s, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,39 - 5,25 (m, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 2H), 3,65 (s, 3H).
208		561,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,57 - 6,29 (m, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 5,70 - 5,56 (m, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,75 - 4,64 (m, 1H), 3,66 (s, 3H).
209		567,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,57 - 6,18 (m, 2H), 5,48 - 5,33 (m, 1H), 4,96 - 4,82 (m, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).
210		579,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,11 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 4,76 - 4,71 (m, 1H), 4,25 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,93 - 2,70 (m, 3H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H).

Пример 8: Синтез соединений 211-214.

Соединение 211.

5-хлор-4-(3-((2-фторфенокси)метил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) 8-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

Дегазировали смесь 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (2,70 г, 9,78 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (799 мг, 0,98 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (1,97 г, 10,76 ммоль) и карбоната цезия (9,56 г, 29,33 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (120 мл/30 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь ДХМ, промывали водой и соевым раствором. Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, концентрировали. Суспендировали остаток в ЭА, перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали и сушили осадок в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,85 г). МС (m/z): 296,9 (M+H)⁺.

(В) 8-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

Дегазировали смесь 8-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (2,80 г, 9,46 ммоль), 1-метил-1Н-пиразол-5-амина (4,59 г, 47,28 ммоль), Pd₂dba₃ (0,87 г, 0,95 ммоль) и Xantphos (1,09 г, 1,89 ммоль) и карбоната цезия (9,24 г, 28,36 ммоль) в 1,4-диоксане (140 мл) и перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Фильтровали смесь и экстрагировали фильтрат ЭА и водой. Промывали объединенные органические слои водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали. Очищали остаток в системе ISCO (элюиро-

вали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,52 г, выход 45,0%). МС (m/z): 358,0 (M+H)⁺.

(С) 5-хлор-4-(3-((2-фторфенокси)метил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, описанному в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов. МС (m/z): 506,2 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,97 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,36 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,26 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,37-4,30 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H).

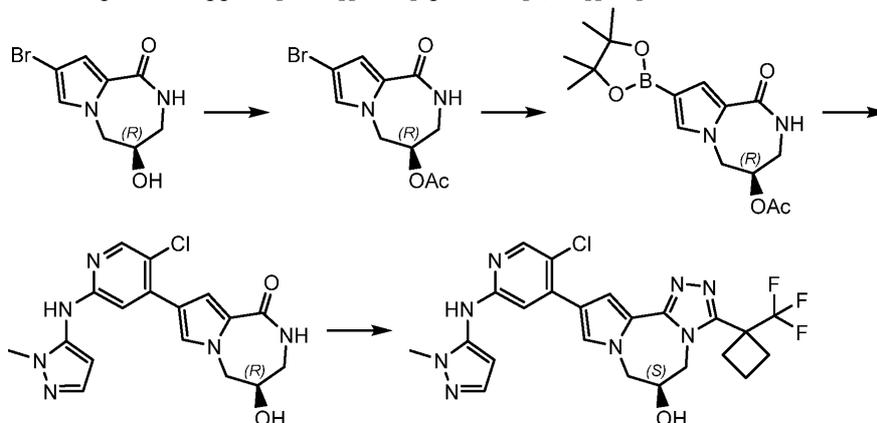
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 211 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ Н ЯМР
212		447,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,55 – 8,53 (m, 2H), 8,10 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,38 (q, J = 10,8 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H).
213		534,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 4,30 – 4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,59 – 2,50 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 4H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H).
214		535,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,79 (t, J = 13,2 Гц, 2H), 4,45 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,91 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,74 (m, 2H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H).

Пример 9: Синтез соединений 215-216.

Соединение 215.

(S)-10-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)-циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ол.



(A) (R)-8-бром-1-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-4-ил-ацетат.

В раствор (R)-8-бром-4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (1,5 г, 0,006 моль) и Ac₂O (0,7 г, 0,006 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли Et₃N (1,3 г, 0,012 моль) и N,N-диметилпиримидин-4-амин (40 мг, 0,300 ммоль). После перемешивания при 50°С в течение 1 часа концентрировали смесь и растворяли остаток в ДХМ. Затем промывали органический слой насыщенным раствором NaHCO₃ и водой, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (1,5 г, выход 88,2%). МС (m/z): 287,0/289,0 (M+H)⁺.

(В) (R)-1-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-4-ил-ацетат.

Перемешивали смесь (R)-8-бром-1-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-4-ил-ацетата (200 мг, 0,669 ммоль), Pd₂(dba)₃ (32 мг, 0,035 ммоль), трициклогексилфосфина (10 мг, 0,035 ммоль), BPin (178 мг, 0,669 ммоль) и KOAc (137 мг, 1,398 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (150 мг, выход 64,2%). МС (m/z): 335,1 (M+H)⁺.

(С) (R)-8-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

Перемешивали смесь (R)-1-оксо-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-4-ил-ацетата (150 мг, 0,449 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.

(16 мг, 0,023 ммоль), N₂CO₃ (95 мг, 0,898 ммоль) и 5-хлор-4-йод-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (150 мг, 0,449 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой и экстрагировали ДХМ. Концентрировали органический слой и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 59,9%). МС (m/z): 373,1 (M+H)⁺.

(D) (S)-10-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутан-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ол.

Перемешивали смесь (R)-8-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (100 мг, 0,269 ммоль), 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбогидрида (49 мг, 0,269 ммоль) в POCl₃ (5 мл) при 80°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь и растворяли остаток в ДХМ и MeOH. Затем промывали органический слой насыщенным раствором NaHCO₃ и водой, концентрировали и растворяли остаток в NMP (5 мл). Добавляли каплю HOAc и перемешивали смесь при 130°C в условиях микроволнового облучения в течение 30 минут. Затем очищали реакционную смесь непосредственно в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (20 мг, выход 14,4%). МС (m/z): 519,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,45-4,28 (m, 2H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,82-3,7 (m, 1H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H).

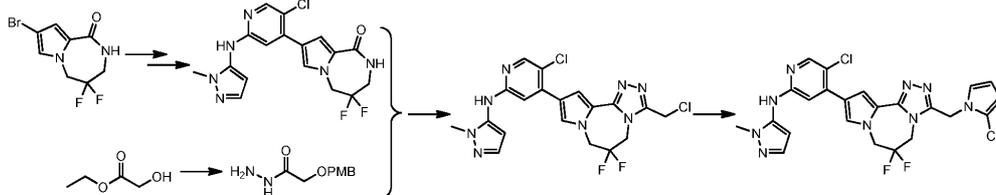
Приведенное ниже соединение получали согласно способу получения соединения 215 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
216		519,0	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,47 – 4,29 (m, 2H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H).

Пример 10: Синтез соединений 217-219.

Соединение 217.

1-((10-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,6-дифтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбонитрил.



(A) 8-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

Указанное в заголовке промежуточное соединение получали согласно способу, описанному в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов.

(B) 2-((4-метоксибензил)окси)ацетогидразид.

В раствор этил-2-гидроксиацетата (3,1 г, 30 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) по частям добавляли NaH (1,5 мг, 36 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 5°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь в течение 1 часа. По каплям добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (5,6 г, 36 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония, а затем концентрировали смесь в вакууме. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=4:1) с получением желтого маслянистого вещества. Растворяли маслянистое вещество в этаноле (100 мл) и добавляли гидрат гидразина (4,5 мл, 85%). Кипятили раствор с обратным холодильником в течение 2 часов. Удаляли растворитель на роторном испарителе и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (3,7 г, выход 59%). МС (m/z): 121,1 (M+H)⁺.

(С) 5-хлор-4-(3-(хлорметил)-6,6-дифтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

Перемешивали смесь 8-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (784 мг, 2 ммоль) и 2-((4-метоксибензил)окси)ацетогидразид (841 мг, 4 ммоль) в POCl₃ (10 мл) при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Удаляли растворитель на роторном испарителе и растворяли остаток в ДХМ, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Экстрагировали водную фазу ДХМ. Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в растворе уксусной кислоты (2 капли) в n-BuOH (20 мл). Перемешивали раствор при 130°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (380 мг, выход 41%). МС (m/z): 465,1, 467,1 (M+H)⁺.

(D) 1-((10-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-6,6-дифтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-3-ил)метил)-1Н-пиррол-2-карбонитрил.

Перемешивали смесь 5-хлор-4-(3-(хлорметил)-6,6-дифтор-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (80 мг, 0,17 ммоль), 1Н-пиррол-2-карбонитрила (19 мг, 0,21 ммоль) и карбоната цезия (166 мг, 0,51 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Гасили реакцию разбавленной водной HCl, а затем нейтрализовали смесь насыщенным водным бикарбонатом натрия до pH=8. Экстрагировали смесь ДХМ/MeOH (10:1). Объединяли органические фазы, а затем концентрировали в вакууме. Очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) и путем пТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (19,1 мг, выход 22%). МС (m/z): 521,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=2,7, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 (dd, J=4,0, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,80-4,69 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).

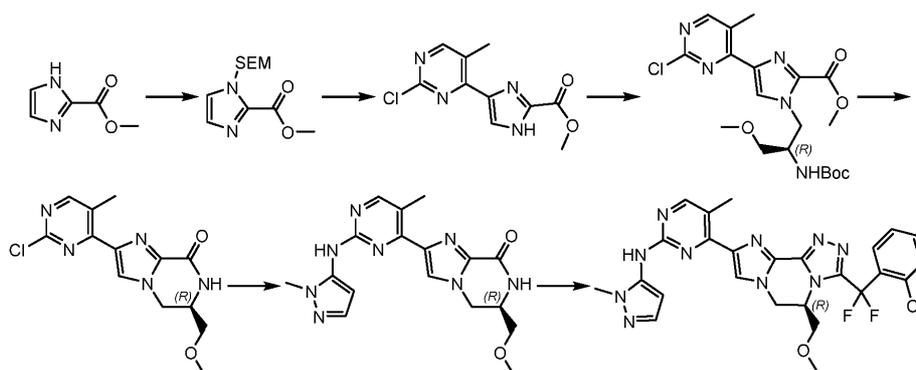
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 217 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
218		539,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 5,0, 3,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,22 - 6,21 (m, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,81 - 4,69 (m, 4H), 3,65 (s, 3H).
219		539,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,21 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,83 - 4,67 (m, 4H), 3,64 (s, 3H).

Пример 11: Синтез соединений 220-228.

Соединение 220.

(R)-4-(3-((2-хлорфенил)диформетил)-5-(метоксиметил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с]пиразин-9-ил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин.



(А) Метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилат.

В раствор метил-1H-имидазол-2-карбоксилата (10 г, 79,3 ммоль) и K_2CO_3 в ацетоне (300 мл) добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (14,3 г, 85,6 ммоль). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (11,9 г, выход 58,5%). МС (m/z): 257,0 (M+H)⁺.

(В) Метил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат.

В смесь метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (16,6 г, 64,7 ммоль), ВРІN (32,8 г, 129,2 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (2,2 г, 3,3 ммоль) и 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (1,5 г, 6,5 ммоль) добавляли безводный ТГФ (110 мл) и трижды дегазировали полученную смесь азотом. Затем кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в ДМФА (400 мл), добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (3,8 г, 3,3 ммоль), CuI (1,3 г, 6,5 ммоль), Cs_2CO_3 (15,8 г, 97,0 ммоль) и 2,4-дихлор-5-метилпиримидин (15,8 г, 97,0 ммоль). Трижды дегазировали полученную смесь азотом. Затем перемешивали смесь при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Растворяли остаток в ТФУК (100 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества и нейтрализовали остаток насыщенным раствором $NaHCO_3$, а затем экстрагировали ДХМ/MeOH (10:1). Концентрировали объединенные органические слои и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (15,2 г, выход 92,9%). МС (m/z): 253,0 (M+H)⁺.

(С) Метил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат.

В раствор метил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (2,5 г, 9,9 ммоль), трет-бутил-(R)-1-(1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)карбамата (2,3 г, 12,0 ммоль) и PPh_3 (5,3 г, 20,0 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) по каплям добавляли DIAD (4,6 г, 20,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Концентрировали смесь и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА=2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого вязкого вещества (2,5 г, выход 57,4%). МС (m/z): 440,0 (M+H)⁺.

(D) (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-он.

Перемешивали смесь метил-(R)-1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропил)-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (2,5 г, 5,7 ммоль) и ТФУК (15 мл) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали смесь и растворяли остаток в MeOH (10 мл) и добавляли раствор аммиака в MeOH (30 мл, 7M). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого вещества (1,21 г, выход 69,2%). МС (m/z): 308,0 (M+H)⁺.

(E) (R)-6-(метоксиметил)-2-(5-метил-2-((1-метил-1H-пирозол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-он.

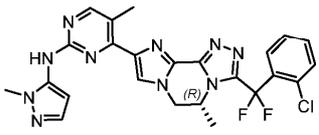
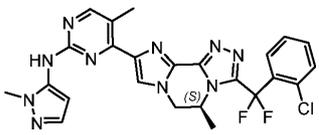
В раствор 1-метил-1H-пирозол-5-амина (0,12 г, 1,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $NaNHDS$ (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2M в ТГФ) при комнатной температуре и дополнительно перемешивали полученную смесь в течение 20 минут в атмосфере азота. Добавляли (R)-2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-6-(метоксиметил)-6,7-дигидроимидазо[1,2-a]пирозин-8(5H)-он (0,12 г, 0,39 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение ночи. Гасили реакцию 4n. HCl. Удаляли летучие вещества и нейтрализовали остаток насыщенным раствором $NaHCO_3$. Удаляли растворитель и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,118 г, выход 82,1%). МС (m/z): 369,2 (M+H)⁺.

(F) (R)-4-(3-((2-хлорфенил)дифторметил)-5-(метоксиметил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c]пирозин-9-ил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пирозол-5-ил)пиримидин-2-амин.

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, описанному в примере 7, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов. МС (m/z): 553,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,32 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,30 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,38-5,32 (m, 1H), 4,87 (d, J=14,0 Гц, 1H), 4,69 (dd, J=14,0, 5,1 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 220 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

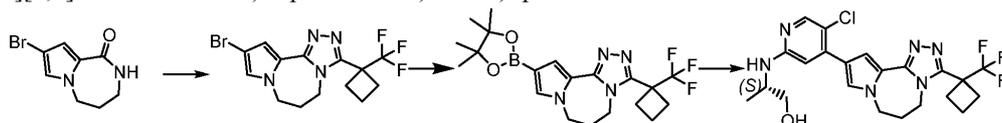
Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
221		523,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,42 – 5,26 (m, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
222		523,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,44 – 5,24 (m, 1H), 4,78 – 4,56 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

223		537,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,32 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,32 (dd, $J=10,3, 4,8$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,69 (dd, $J=14,0, 5,1$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,53 (d, $J=0,5$ Гц, 3H).
224		541,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,62 – 5,53 (m, 1H), 4,98 (d, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,87 – 4,62 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
225		541,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,60 – 5,54 (m, 1H), 4,98 (d, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,87 – 4,62 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
226		543,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 – 7,58 (m, 4H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,37 – 5,23 (m, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,33 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).
227		545,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,23 – 7,13 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,37 – 5,32 (m, 1H), 4,71 – 4,61 (m, 2H), 1,35 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).
228		559,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,68 – 7,66 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 6,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,39 – 5,31 (m, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,35 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 12: Синтез соединений 229-274, 322.

Соединение 229.

(S)-2-((5-хлор-4-(3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)пиридин-2-ил)амино)пропан-1-ол.



(A) 10-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин.

Указанное в заголовке промежуточное соединение получали согласно способу, описанному в примере 1, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов. МС (m/z): 423,1 (M+H)⁺.

(B) (S)-2-((5-хлор-4-(3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)пиридин-2-ил)амино)пропан-1-ол.

Перемешивали смесь 10-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(1-(трифторметил)-циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепина (85 мг, 0,2 ммоль), (S)-2-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)амино)пропан-1-ола (94 мг, 0,3 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (23 мг, 0,02 ммоль) и Na₂CO₃ (63 мг, 0,6 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10 мл, 4:1) при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Удаляли растворитель на ротонном испарителе и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) и путем пТСХ (ДХМ:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (39 мг, выход 41%). МС (m/z): 481,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,69 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,32 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,05 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,11 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 229 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
230		465,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,17 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,07 – 4,04 (m, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 2,90 (dd, J=21,1, 9,9 Гц, 2H), 2,74 – 2,69 (m, 2H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,4 Гц, 6H).
231		468,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,35 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,28 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H).
232		468,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 6,29 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,69 (d, J=1,7 Гц, 3H), 3,20-3,16 (m, 2H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H).
233		469,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 - 6,17 (m, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,38 - 2,22 (m, 5H), 1,63 - 1,47 (m, 2H), 1,48 - 1,32 (m, 2H).
234		475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,49 - 7,08 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,20 - 6,18 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

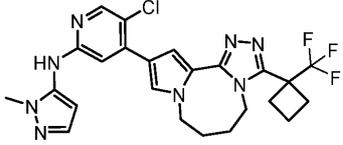
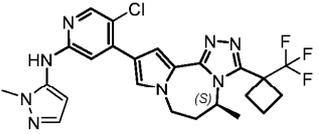
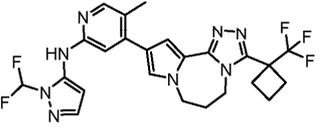
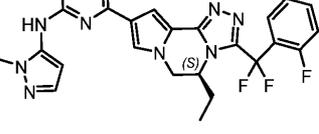
235		477,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,09 (d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H).
236		482,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 9,20 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H).
237		483,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 2,32 - 2,27 (m, 5H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H).
238		484,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,34 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,27 - 6,25 (m, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H).
239		484,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,34 - 4,30 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,98 - 2,82 (m, 2H), 2,81 - 2,63 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 - 2,12 (m, 1H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,19 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H).

240		486,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,20 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 2H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 2,94 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,32 – 2,27 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H).
241		487,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 7,59 (t, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 4,36 – 4,32 (m, 2H), 4,07 – 4,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H).
242		487,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 – 7,13 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 – 6,17 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,79 – 2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 2,12 – 1,87 (m, 2H).
243		488,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,35 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 6,33 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 2H), 4,13 – 4,09 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,02 – 2,94 (m, 2H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,43 – 2,38 (m, 2H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H).
244		489,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,40 (td, <i>J</i> = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 6,21 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,41 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 4,33 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,36 – 2,31 (m, 2H).

245		490,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 7,29 – 7,13 (m, 3H), 6,27 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,10 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 2H).
246		490,2	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,32 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 3H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,42 – 4,39 (m, 2H), 4,32 – 4,29 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 2H).
247		491,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 2H), 6,23 - 6,21 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,16 - 3,12 (m, 2H), 2,90 - 2,86 (m, 2H), 1,53 (s, 6H).
248		494,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,47 (ушир. s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,34 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,05 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,94 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,34 – 2,26 (m, 2H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H).
249		495,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44-7,16 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,26 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).
250		496,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,37 – 4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 4H).

251		498,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,08 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 0,4 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,44 – 2,41 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).
252		499,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,28 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,41 – 4,37 (m, 2H), 4,34 – 4,31 (m, 2H), 2,59 (ушир. s, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 2H), 0,74 – 0,68 (m, 2H), 0,48 – 0,42 (m, 2H).
253		503,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,81 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,33 – 3,32 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,80 – 2,67 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
254		503,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 0,79 – 0,77 (m, 2H), 0,71 – 0,66 (m, 2H).
255		503,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,22 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,08 – 3,04 (m, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 2,21 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H).

256		503,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,98 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,92 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).
257		506,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 6,30 - 6,27 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,25 - 4,09 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 2H).
258		509,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 0,74 - 0,72 (m, 4H).
259		515,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,00 - 2,82 (m, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,33 - 1,16 (m, 4H).
260		517,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,31 - 6,94 (m, 3H), 6,61-6,30 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,64-5,50 (m, 1H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,78 - 4,61 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).

261		517,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,82 – 3,72 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,76 – 2,67 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,05 – 1,98 (m, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H).
262		517,2	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,24 – 6,22 (m, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 2H), 4,22 – 4,21 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,93 – 2,84 (m, 2H), 2,75 – 2,74 (m, 2H), 2,33 – 2,31 (m, 2H), 2,17 – 2,15 (m, 1H), 2,05–2,03 (m, 1H), 1,10 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).
263		519,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (t, $J=57,2$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,45 – 6,41 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 – 2,74 (m, 2H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H).
264		520,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,26 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,26 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,84 (t, $J=13,2$ Гц, 2H), 4,47 (t, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,97 – 2,84 (m, 2H), 2,82 – 2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H).
265		520,3	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 – 7,65 (m, 2H), 7,46–7,40 (m, 2H), 7,33 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,02 – 4,89 (m, 1H), 4,74 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,48–4,42 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,70 – 1,44 (m, 2H), 0,90 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

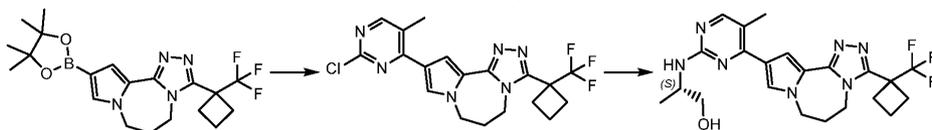
266		521,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,47 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,80 (t, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,45 (t, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,73 – 2,56 (m, 4H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 1H).
267		529,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,14 – 5,10 (m, 1H), 4,76 – 4,71 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,95 – 2,80 (m, 2H), 2,79 – 2,67 (m, 2H), 2,52 – 2,48 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 2H), 2,18 – 2,14 (m, 2H), 2,00 – 1,94 (m, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 1H).
268		529,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,86 – 2,78 (m, 2H), 2,72 – 2,65 (m, 2H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 0,75 – 0,72 (m, 4H).
269		533,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,91 – 2,87 (m, 2H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 2H), 2,16 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 1H).
270		535,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,29 – 7,03 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,23 – 6,20 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 14,9$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,64 (s, 3H).

271		537,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,31 (ушир. s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 4,05 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,30 – 2,26 (m, 2H), 2,16 – 2,10 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H).
272		539,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,14 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,02 – 7,69 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,42 – 4,32 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,36 – 2,32 (m, 2H).
273		546,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,34 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 4,88 – 4,76 (m, 1H), 3,68 (s, 3H).
274		548,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,22 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,50 – 5,36 (m, 1H), 4,83 – 4,57 (m, 4H), 3,67 (ушир., 4H), 2,74 (ушир., 4H).
322		486,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,19 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 2H), 4,06 – 4,01 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,33 – 2,25 (m, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,96 (m, 1H).

Пример 13: Синтез соединений 275-280.

Соединение 275.

(S)-2-((5-метил-4-(3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепин-10-ил)пириимидин-2-ил)амино)пропан-1-ол.



(A) 10-(2-хлор-5-метилпириимидин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепин.

Перемешивали смесь 10-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепина (2,0 г, 4,7 ммоль), 2,4-дихлор-5-метилпириимидина (620 мг, 3,8 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (300 мг, 0,40 ммоль) и Na₂CO₃ (1,0 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) при 90°C в течение 4 часов. Концентрировали полученную смесь, очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 25,0%). МС (m/z): 423,0.

(B) (S)-2-((5-метил-4-(3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,2,4]триа-

золо[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол.

Перемешивали смесь 10-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепина (50 мг, 0,12 ммоль), (S)-2-аминопропан-1-ола (44 мг, 0,59 ммоль) и DIPEA (76 мг, 0,59 ммоль) в NMP (2 мл) при 180°C в течение 2,5 часа в условиях микроволнового облучения. Очищали полученную смесь непосредственно в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) и путем пТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,0 мг, выход 14,7%). МС (m/z): 462,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,15 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,37-4,29 (m, 2H), 4,09-3,95 (m, 3H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,14 (d, J=6,6 Гц, 3H).

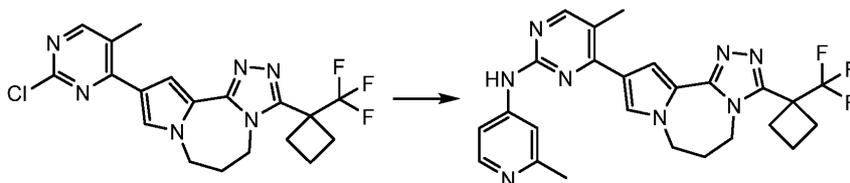
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 275 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
276		482,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,75 (ушир., 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
277		488,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,08-3,82 (m, 5H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,79-2,66 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H).
278		494,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H).
279		518,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,08-3,92 (m, 4H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,42-3,29 (m, 5H), 3,19-3,07 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 5H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,55-1,41 (m, 1H).
280		547,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,07 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,26-5,14 (m, 1H), 4,57-4,45 (m, 3H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 14: Синтез соединений 281-298.

Соединение 281.

5-метил-N-(2-метилпиридин-4-ил)-4-(3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)пиримидин-2-амин.



Перемешивали смесь 10-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепина (30 мг, 0,07 ммоль), 2-метилпиридин-4-амина (15 мг, 0,14 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,007 ммоль), Xantphos (4,1 мг, 0,007 ммоль) и Cs₂CO₃ (69 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при 150°C в течение 30 минут в условиях микроволнового облучения. Концентрировали смесь, разделяли в воде (10 мл) и ДХМ (10 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (10 мл×2). Концентрировали объединенные органические слои и очищали путем пТСХ (ДХМ:MeOH=15:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (8,5 мг, выход 24,2%). МС (m/z): 495,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 281 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
282		440,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,22 - 7,02 (m, 3H), 6,32 - 6,27 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).
283		454,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,22 - 6,99 (m, 3H), 6,28 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).
284		485,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,34 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 1H).
285		488,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,43 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,26 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,93 - 2,89 (m, 2H), 2,79 - 2,67 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,21 - 1,98 (m, 2H).
286		495,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 2H), 8,14 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,34 - 2,29 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,02 - 1,96 (m, 1H).
287		510,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,84 (ушир.s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,57 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 5,30 - 5,20 (m, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

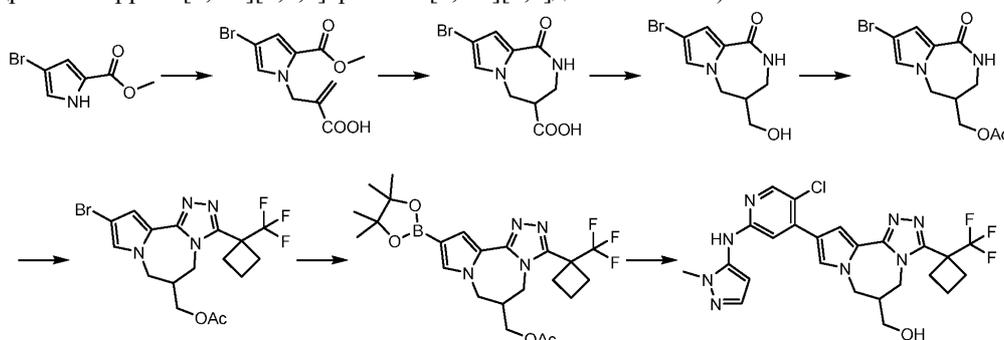
288		520,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,26 - 5,15 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).
289		520,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,28 - 5,13 (m, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 2H), 4,05 - 4,00 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,33 - 1,23 (m, 6H).
290		524,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 5,25 - 5,12 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).
291		534,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,27 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 3,97 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,78 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).
292		534,1	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,34 - 1,26 (m, 9H).
293		536,0	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,54 - 4,49 (m, 2H), 4,10 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,69 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

294		547,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 1,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 3H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 5,31 – 5,12 (m, 1H), 4,61 – 4,43 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).
295		548,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 6,24 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 5,54 – 5,42 (m, 1H), 5,25 – 5,14 (m, 1H), 4,94 – 4,85 (m, 2H), 4,81 – 4,71 (m, 2H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).
296		550,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 – 7,61 (m, 2H), 7,50 – 7,25 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,29 – 5,09 (m, 1H), 4,61 – 4,41 (m, 2H), 4,30 – 4,10 (m, 2H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,29 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 3H).
297		550,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 4H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 5,26 – 5,12 (m, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 4,06 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,37 – 3,33 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).
298		556,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 7,36 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 6,45 – 6,11 (m, 2H), 5,25 – 5,15 (m, 1H), 4,63 – 4,49 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).

Пример 15: Синтез соединения 299.

Соединение 299.

(10-(5-хлор-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)-циклобутил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]дiazепин-6-ил)метанол.



(A) 8-бром-1-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-4-карбоновая кислота.

В смесь метил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (5,0 г, 24,5 ммоль) в ДМФА (100 мл) медленно добавляли NaH (3,43 г, 85,7 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа, а затем добавляли 3-бром-2-(бромметил)пропановую кислоту. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония, довели смесь до pH < 4 разбавленной HCl и экс-

трагировали ЭА. Промывали органический слой соевым раствором, сушили и концентрировали. К остатку добавляли гидроксид аммония (50 мл) и перемешивали полученную смесь при 100°C в течение ночи. Концентрировали смесь и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,30 г, выход 16,1%). МС (m/z): 273,0/275,0 (M+H)⁺.

(В) 8-бром-4-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-он.

В смесь 8-бром-1-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-4-карбоновой кислоты (800 мг, 2,93 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли ВН₃·Ме₂С (4,5 мл, 9,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Затем гасили реакцию МеОН, концентрировали смесь и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (250 мг, выход 32,8%). МС (m/z): 259,0/261,0 (M+H)⁺.

(С) (10-бром-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ил)метил-ацетат.

В смесь 8-бром-4-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-она (250 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (194,3 мг, 1,92 ммоль), Ас₂О (148 мг, 1,44 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (12 мг, 0,096 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем гасили реакцию водой и экстрагировали смесь ДХМ. Промывали органический слой соевым раствором, сушили и концентрировали. Смешивали остаток с 1-(трифторметил)циклобутан-1-карбогидразидом (210 мг, 1,15 ммоль) и РОСl₃ (5 мл). Перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества и растворяли остаток в ДХМ и МеОН. Затем промывали органический слой насыщенным раствором NaHCO₃ и сушили над безводным N₂SO₄, концентрировали. Растворяли остаток NMP (5 мл) и добавляли 2 капли НОАс. Перемешивали полученную смесь при 130°C в течение 0,5 часа в условиях микроволнового облучения. Затем очищали реакционную систему непосредственно в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (220 мг, выход 51,0%). МС (m/z): 447,0/449,0 (M+H)⁺.

(D) (10-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ил)метил-ацетат.

Перемешивали смесь (10-бром-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ил)метил-ацетата (80 мг, 0,18 ммоль) и ВРlN (91 мг, 0,36 ммоль), Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0,018 ммоль), трициклогексилфосфина (10 мг, 0,036 ммоль) и ацетата калия (53 мг, 0,54 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) при 100°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали ДХМ. Сушили органический слой, концентрировали в вакууме и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 11,1%). МС (m/z): 495,1 (M+H)⁺.

(E) (10-(5-хлор-2-((1-метил-1Н-пирозол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ил)метанол.

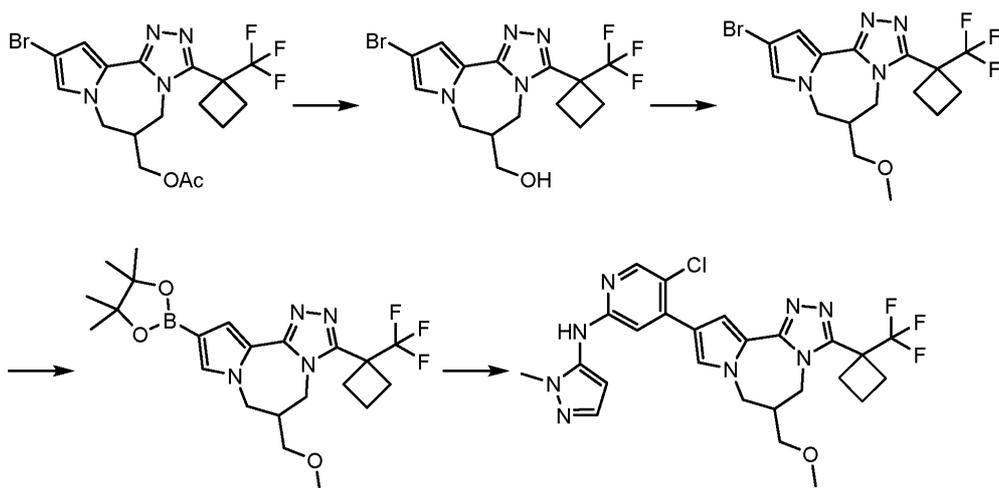
Дегазировали смесь (10-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ил)метил-ацетата (10 мг, 0,02 ммоль), 5-хлор-4-йод-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиридин-2-амин (9 мг, 0,024 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2 мг, 0,002 ммоль) и карбоната натрия (6,4 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем концентрировали смесь и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (3,0 мг, выход 28,0%). МС (m/z): 533,0 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,06 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,32-4,17 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,50-3,36 (m, 3H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H).

Пример 16: Синтез соединений 300-303.

Соединение 300.

5-хлор-4-(6-(метоксиметил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пирозол-5-ил)пиридин-2-амин.



(А) 10-бром-6-(метоксиметил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин.

Перемешивали смесь (10-бром-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-6-ил)метил-ацетата (140 мг, 0,31 ммоль) и Na_2CO_3 (99 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл) при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем разбавляли смесь водой и экстрагировали ДХМ. Промывали органический слой солевым раствором, сушили и концентрировали. Растворяли остаток в ТГФ (10 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли NaN (20 мг, 0,50 ммоль, 60% дисперсия в жидком парафине) и перемешивали смесь еще 20 минут. Добавляли йодметан и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем гасили реакцию насыщенным хлоридом аммония и экстрагировали смесь ДХМ. Концентрировали органический слой и очищали в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (110 мг, выход 83,8%). МС (m/z): 419,0/421,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

(В) 5-хлор-4-(6-(метоксиметил)-3-(1-(трифторметил)циклобутил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-10-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин.

Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, описанному в примере 15, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов. МС (m/z): 547,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,23 (d, $J=4,3$ Гц, 2H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 3H), 2,18-2,13 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H).

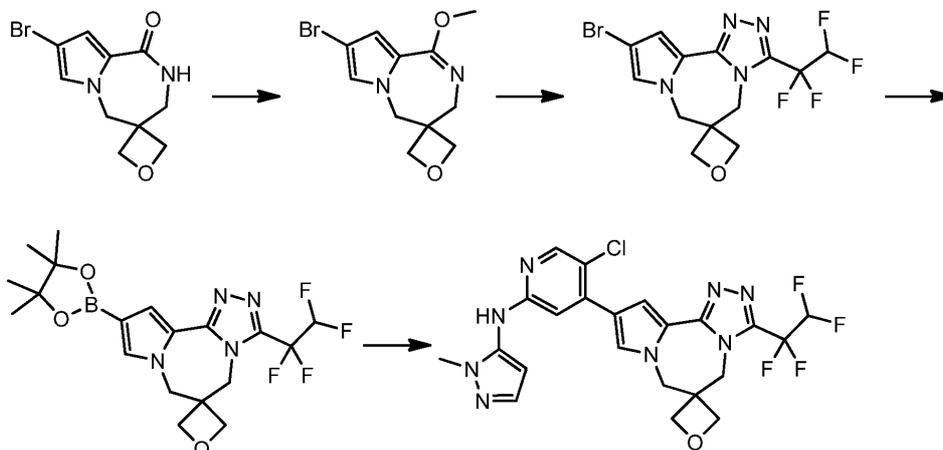
Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 300 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
301		511,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,64 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 2H), 3,16 (s, 3H).
302		533,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,23 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,01 -1,98 (m, 1H).
303		535,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,59 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,20 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 5,23 – 5,13 (m, 1H), 4,68 – 4,44 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Пример 17: Синтез соединений 304-321.

Соединение 304.

5-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3'-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-5'H,7'H-спиро[оксетан-3,6'-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]диазепин]-10'-ил]пиридин-2-амин.



(А) 10'-бром-3'-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-5'H,7'H-спиро[оксетан-3,6'-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]диазепин].

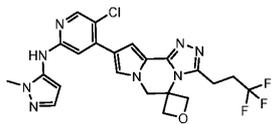
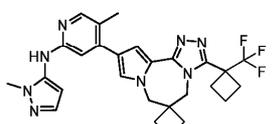
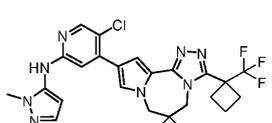
В раствор 8'-бром-2',3'-дигидро-1'H,5'H-спиро[оксетан-3,4'-пирроло[1,2-а][1,4]диазепин]-1'-она (400 мг, 1,48 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли CF₃SO₃Me (291 мг, 1,77 ммоль), а затем перемешивали смесь в течение ночи при температуре обратной конденсации в атмосфере азота. Гасили реакцию водой и экстрагировали смесь ДХМ. Промывали объединенные органические слои водой и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Растворяли остаток в пропан-2-оле (20 мг), добавляли 2,2,3,3-тетрафторпропангидразид (283 мг, 1,77 ммоль) и HOAc (2 капли). Затем продували смесь газообразным азотом и перемешивали при 70°C в течение 3 часов, а затем при 90°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток в системе ISCO (элюировали метанолом в воде 0%~100%) с получением беловатого твердого вещества (203 мг, выход 34,7%). МС (m/z): 394,9/396,9 (M+H)⁺.

(В) 5-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-(3'-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-5'H,7'H-спиро[оксетан-3,6'-пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]диазепин]-10'-ил]пиридин-2-амин.

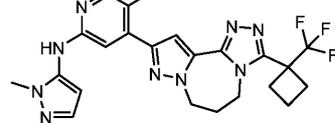
Указанное в заголовке соединение получали согласно способу, описанному в примере 15, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов. МС (m/z): 523,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62-7,14 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,41-4,31 (m, 2H), 3,64 (s, 3H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способу получения соединения 304 с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соед.	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
305		505,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,22 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,03 - 4,99 (m, 2H), 4,83 - 4,70 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H).
306		525,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,21 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,47 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 4,39 - 4,29 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 1H).
307		545,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,23 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,45 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 1H).

Приведенные ниже соединения получали согласно способам получения, описанным выше в примерах, с использованием соответствующих промежуточных соединений и реагентов в соответствующих условиях, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Соединение	Структура	ЖХ-МС (m/z) (M+H) ⁺
308		484,1

309		485,1
310		483,1
311		484,1
312		483,1
313		484,1
314		484,1
315		483,1
316		483,1
317		484,1
318		485,1
319		501,1
320		485,1
321		501,1

Пример 18: Киназное исследование ERK2 Z-lyte 1. Материалы и реагенты:

	Поставщик	Кат.№
Набор для исследования Z-lyte - Ser/Thr3	Invitrogen	PV3176
Пептид Z-LYTE Ser/Thr3	Invitrogen	PV3200
Фосфо-пептид Z-LYTE Ser/Thr3	Invitrogen	PV3215
5X киназный буфер	Invitrogen	PV3189
10 mM АТФ	Invitrogen	PV3227
Проявляющий реагент А	Invitrogen	PV3295
Проявляющий буфер	Invitrogen	P3127
Стоп-реагент	Invitrogen	P3094
Фермент МАРК1(ERK2)	Invitrogen	PV3313
384-луночный планшет (черный)	Corning	3575
Victor3	PerkinElmer™	

2. Стадии реакции: Схема планшета.

1	Конц. соед. сравн. (мкМ)	Конц. соед. 1 (мкМ)	Конц. соед. 2 (мкМ)	Конц. соед. N (мкМ)
C1	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00		1,00E+00
	1,00E+00	1,00E+00	1,00E+00		1,00E+00
	3,33E-01	3,33E-01	3,33E-01		3,33E-01
	3,33E-01	3,33E-01	3,33E-01		3,33E-01
C2	1,11E-01	1,11E-01	1,11E-01		1,11E-01
	1,11E-01	1,11E-01	1,11E-01		1,11E-01
	3,70E-02	3,70E-02	3,70E-02		3,70E-02
	3,70E-02	3,70E-02	3,70E-02		3,70E-02
C3	1,23E-02	1,23E-02	1,23E-02		1,23E-02
	1,23E-02	1,23E-02	1,23E-02		1,23E-02
	4,12E-03	4,12E-03	4,12E-03		4,12E-03
	4,12E-03	4,12E-03	4,12E-03		4,12E-03
	1,37E-03	1,37E-03	1,37E-03		1,37E-03
	1,37E-03	1,37E-03	1,37E-03		1,37E-03
	4,57E-04	4,57E-04	4,57E-04		4,57E-04
	4,57E-04	4,57E-04	4,57E-04		4,57E-04

3. Получение раствора.

1) 1,33X киназный буфер: Разбавляли 5X киназный буфер до 1,33X дистиллированной деионизированной водой (ddH₂O).

2) 4X исследуемые соединения: Последовательно разбавляли исследуемые соединения до 4-кратной желаемой концентрации, поддерживая концентрацию ДМСО 8%. Конечные концентрации составляли 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,0014, 0,00046 мкМ, и конечная концентрация ДМСО составляла 2%.

3) Смесь киназы/пептида (раствор Р/К): Готовили смесь киназы/пептида, разбавляя киназу до 0,6 мкг/мл и пептид Z-LYTE™ Ser/Thr3 до 4 мкМ в 1,33X киназном буфере. Осторожно перемешивали пипетированием.

4) Раствор фосфо-пептида (раствор РР): Добавляли 0,4 мкл фосфо-пептида Z-LYTE™ Ser/Thr3 к 99,6 мкл 1,33X киназного буфера.

5) Раствор АТФ: Готовили раствор АТФ, разбавляя 10 mM АТФ в 1,33X киназном буфере до 100 мкМ.

6) Проявляющий раствор: Разбавляли проявляющий реагент А в проявляющем буфере 1:1024.

4. Реакция.

1) Киназная реакция (в объеме 10 мкл).

a. В 384-луночном планшете добавляли по 2,5 мкл 4X исследуемых соединений в каждую лунку за исключением лунок C1, C2, C3. Добавляли по 2,5 мкл 8% ДМСО в лунки C1, C2, C3.

b. Помещали планшет в лед.

c. Добавляли по 5 мкл смеси Р/К в каждую лунку с исследуемым соединением и в лунки C1, C2.

d. Добавляли 5 мкл раствора РР в лунку C3.

e. Добавляли по 2,5 мкл 1,33X киназного буфера в лунки C1 и C3.

f. Добавляли по 2,5 мкл 4X раствора АТФ в каждую лунку с исследуемым соединением и в лунку

C2, соответственно. Встряхивали планшет в течение 30 секунд и центрифугировали (1500 об/мин, 1 мин).
 г. Закрывали планшет для защиты от света и инкубировали планшет в течение 1 часа при КТ (25-30°C).

2) Проявляющая реакция.

а. Добавляли по 5 мкл проявляющего раствора во все лунки.

б. Встряхивали планшет в течение 30 секунд и центрифугировали (1500 об/мин, 1 мин).

с. Закрывали планшет для защиты от света и инкубировали планшет в течение 1 часа при КТ (25-30°C).

3) Остановка реакции и считывание.

а. Добавляли по 5 мкл стоп-реагента во все лунки.

б. Встряхивали планшет в течение 30 секунд и центрифугировали (1500 об/мин, 1 мин).

с. Измеряли сигналы кумарина (возб. 400 нм, исп. 445 нм) и флуоресцеина (возб. 400 нм, исп. 520 нм), соответственно.

5. Анализ данных.

Отношение испускания (ER) = испускание кумарина (445 нм)/испускание флуоресцеина (520 нм).

Фосфорилирование, % = $1 - \frac{[ER \times C_{3520nm} - C_{3445nm}]}{[(C_{1445nm} - C_{3445nm}) + ER \times (C_{3520nm} - C_{1520nm})]}$.

Уровень ингибирования (IR) = $1 - \frac{\%Фос_{иссл.соед.}}{\%Фос_{C2}}$.

6. Значение IC₅₀: определяли IC₅₀ при помощи дополнительного программного обеспечения Microsoft Excel, XLfit™ (версия 2.0) от ID Business Solutions (Guildford, UK).

Пример 19: Исследование р-RSK (Thr359) Acumen в клетках colo205.

1. Клеточная линия.

colo205 (SIBS).

2. Материалы и реагенты.

mAb кролика фосфо-p90RSK (Thr359) (D1E9): Cell Signal, # 8753.

Антикроличий IgG осли Alexa Fluor® 488: Invitrogen, #A-21206.

Пропидия йодид: Sigma, # p4170.

4% параформальдегид: SCRC, #DF021.

10% Triton X-100: PIERCE, #28314.

96-луночный планшет (черный с прозрачным дном лунок): BD, #354640.

Acumen® eX3 (многолазерный цитометр для многопараметрического скрининга микропланшетов): TTP LabTech.

3. Протокол исследования Acumen.

Высеивали 4000 клеток в 100 мкл 10% ЭБС/лунка в 96-луночный планшет, инкубировали при 37°C, 5% CO₂, в течение ночи.

Разбавляли соединение до 3, 1, 0,33, 0,11, 0,037, 0,012, 0,004, 0,001 мкМ, поддерживая концентрацию ДМСО 5%. Добавляли по 10 мкл разбавленного соединения в каждую лунку и инкубировали при 37°C, 5% CO₂, в течение 1 часа.

Добавляли 100 мкл 4% предварительно нагретого параформальдегида (2% конечная концентрация) и инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре.

Удаляли растворы параформальдегида. Добавляли по 100 мкл ледяного 0,1% Triton к фиксированным клеткам при комнатной температуре в течение 30 минут.

Дважды промывали 150 мкл ФБР и инкубировали с 100 мкл блокирующего буфера (1% БСА в ФБР) в течение 2~3 часов при комнатной температуре, закрывали планшет.

Один раз промывали ФБР и инкубировали с 35 мкл р-RSK (Thr359) (разбавление 1:1000) в течение ночи при 4°C. Закрывали планшет.

Дважды промывали ФБР и инкубировали в течение 1,5 часа при комнатной температуре с 35 мкл антикроличьего IgG осли Alexa Fluor® 488, разбавленного 1:1000 в буфере для разбавления антитела (0,1% БСА в ФБР). Накрывали планшет фольгой для предотвращения попадания света.

Дважды промывали 150 мкл ФБР. Добавляли по 35 мкл 1,5 мкМ исходного раствора пропидия йодида в каждую лунку для определения числа клеток, закрывали планшет.

Инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Помещали планшет в Acumen Explorer и сканировали при соответствующих настройках прибора.

4. Анализ данных.

$$\text{Ингибирование (\%)} = 100 - \frac{\text{Процент}_{\text{лунка с соединением}} - \text{Процент}_{\text{лунка с min сигналом}}}{\text{Процент}_{\text{лунка с max сигналом}} - \text{Процент}_{\text{лунка с min сигналом}}} \times 100$$

Примечание:

Процент_{лунка с соединением} соответствует доле клеток с положительным результатом из числа клеток, которые обрабатывали соединением.

Процент_{лунка с min сигналом} соответствует доле клеток с положительным результатом из числа клеток, которые обрабатывали 3 мкМ GDC0994.

Процент лунка с тах сигналом соответствует доле клеток с положительным результатом из числа клеток, которые не обрабатывали соединением.

5. Значение IC₅₀: определяли IC₅₀ при помощи дополнительного программного обеспечения Microsoft Excel, XLfit™ (версия 2.0) от ID Business Solutions (Guildford, UK).

Результаты:

Соединение	Пример 18	Пример 19	Соединение	Пример 18	Пример 19	Соединение	Пример 18	Пример 19
	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)		IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)		IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)
1	A	E	104	A	D	207	A	D
2	A	D	105	B	D	208	C	D
3	A	D	106	A	D	209	B	D
4	A	E	107	A	E	210	C	E
5	A	E	108	A	D	211	B	D
6	B	D	109	A	E	212	A	D
7	A	D	110	A	E	213	A	D
8	A	E	111	A	E	214	B	E
9	A	D	112	B	D	215	A	D
10	A	E	113	B	E	216	A	D
11	A	D	114	A	E	217	A	D
12	A	D	115	B	E	218	B	D
13	A	E	116	B	E	219	A	E
14	A	D	117	A	D	220	A	D
15	B	D	118	C	D	221	A	D
16	A	D	119	B	E	222	A	D
17	A	D	120	A	D	223	A	D
18	B	E	121	A	D	224	A	D
19	A	D	122	A	D	225	A	D
20	A	D	123	A	D	226	A	D
21	A	E	124	A	D	227	A	D
22	A	E	125	B	D	228	A	D
23	B	D	126	B	D	229	A	D
24	B	E	127	B	D	230	B	E
25	A	E	128	B	D	231	A	D
26	A	D	129	A	D	232	A	D
27	A	D	130	B	E	233	A	D
28	A	D	131	A	D	234	A	E

047819

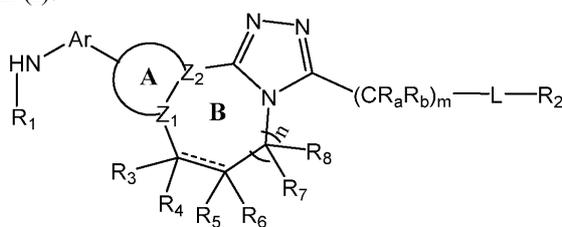
29	A	D	132	B	D	235	B	D
30	A	D	133	A	D	236	A	D
31	B	D	134	B	D	237	A	D
32	A	D	135	B	D	238	A	E
33	C	D	136	C	D	239	A	E
34	C	E	137	C	D	240	A	D
35	C	D	138	B	D	241	A	E
36	A	E	139	A	D	242	B	E
37	A	D	140	A	D	243	A	E
38	C	D	141	A	D	244	B	D
39	B	D	142	B	D	245	A	D
40	A	D	143	C	D	246	A	D
41	A	E	144	A	D	247	A	D
42	A	E	145	A	D	248	B	E
43	B	D	146	A	D	249	B	D
44	C	E	147	A	E	250	A	D
45	A	D	148	B	D	251	A	D
46	A	D	149	A	D	252	C	E
47	A	D	150	A	D	253	A	D
48	A	E	151	A	D	254	A	D
49	A	D	152	A	D	255	A	E
50	A	E	153	A	D	256	A	D
51	A	D	154	A	D	257	B	D
52	A	D	155	B	D	258	A	D
53	B	E	156	A	D	259	B	D
54	B	D	157	B	D	260	B	E
55	B	D	158	B	D	261	C	D
56	A	D	159	B	D	262	B	D
57	A	E	160	A	D	263	A	D
58	A	D	161	A	D	264	A	E
59	A	D	162	B	D	265	C	E
60	A	D	163	A	D	266	A	D
61	A	D	164	A	D	267	C	E
62	A	D	165	B	D	268	A	D
63	A	D	166	A	D	269	B	E
64	A	E	167	A	D	270	C	D
65	A	D	168	B	E	271	B	D
66	A	D	169	A	D	272	C	D
67	A	D	170	C	E	273	B	E
68	B	E	171	C	D	274	C	D

69	A	E	172	B	D	275	A	D
70	A	D	173	B	E	276	A	D
71	A	D	174	A	D	277	A	D
72	B	D	175	A	E	278	A	E
73	A	E	176	B	D	279	A	E
74	A	D	177	C	D	280	B	E
75	A	E	178	C	D	281	A	D
76	A	E	179	C	D	282	A	E
77	A	D	180	C	D	283	A	D
78	A	D	181	B	E	284	A	E
79	A	D	182	B	E	285	A	E
80	A	D	183	A	D	286	B	D
81	A	D	184	B	D	287	B	D
82	A	D	185	C	D	288	C	D
83	C	D	186	B	D	289	C	D
84	B	E	187	C	D	290	B	E
85	A	D	188	B	D	291	C	D
86	B	D	189	B	D	292	C	E
87	A	D	190	C	D	293	B	D
88	A	D	191	B	E	294	C	E
89	A	D	192	C	D	295	B	D
90	B	D	193	B	D	296	B	D
91	B	D	194	A	D	297	C	D
92	B	D	195	A	D	298	C	D
93	B	D	196	B	D	299	A	D
94	A	D	197	B	E	300	B	D
95	B	D	198	A	D	301	A	E
96	B	D	199	B	E	302	A	D
97	B	D	200	B	D	303	B	E
98	A	D	201	C	D	304	A	D
99	A	E	202	B	D	305	A	E
100	A	D	203	B	D	306	A	D
101	A	D	204	C	D	307	A	D
102	A	D	205	C	D			
103	B	D	206	C	D			

Примечание: A≤5, 5<B≤10, C>10; D≤100, E>100.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



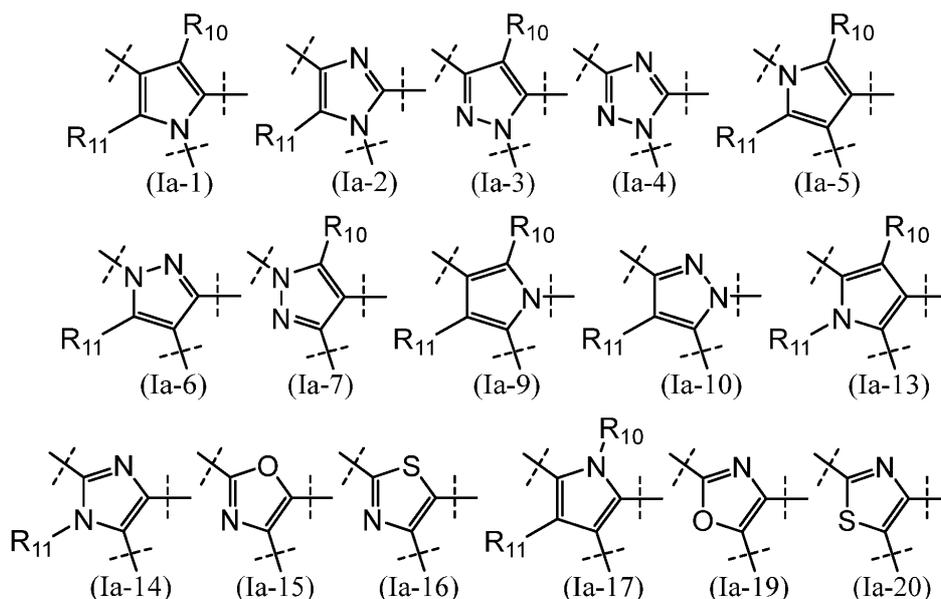
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или

диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где



выбран из:



где R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

L отсутствует, или L представляет собой -NR_c, O или S;

R_c представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

Ag представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия;

R₁ выбран из водорода, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), -(C₁₋₆алкил)-(C₃₋₈циклоалкила), -(C₁₋₆алкил)-(3-8-членного гетероциклила), -(C₁₋₆алкил)фенила, -(C₁₋₆алкил)гетероарила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила, гетероарила, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

R₂ выбран из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), -(C₁₋₆алкил)-(C₃₋₈циклоалкила), -(C₁₋₆алкил)-(3-8-членного гетероциклила), -(C₁₋₆алкил)фенила, -(C₁₋₆алкил)гетероарила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, при этом каждый из указанного C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и оксо;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, при этом каждый из указанного C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

----- представляет собой двойную связь или простую связь, и если ===== представляет собой двойную связь, то R₃ и R₅ отсутствуют;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, гидрокси, -CN, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-OH, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкил)фенила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или любые два из R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом B образуют 8-13-членное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатома в кольце,

независимо выбранных из N, O или S; при этом указанное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, -CN, гидрокси, меркапто, amino, -NH(C₁₋₆алкила), -N(C₁₋₆алкил)₂, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; или R₃ и R₄ совместно, R₅ и R₆ совместно или R₇ и R₈ совместно представляют собой оксо;

n равен 0, 1 или 2;

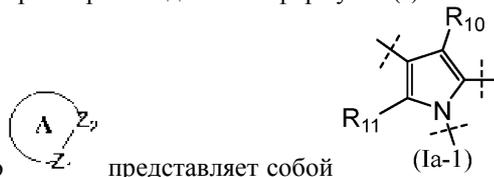
m равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5, 6 или 7 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8-12 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом;

где указанный 3-8-членный гетероцикл представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 3-8 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и содержащее 1, 2 или 3 кольца, при этом гетероатом N или S необязательно окислен до разных степеней окисления;

где указанный 3-6-членный гетероциклил представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и содержащее 1, 2 или 3 кольца, при этом гетероатом N или S необязательно окислен до разных степеней окисления.

2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически

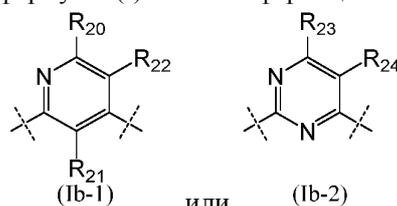


приемлемой соли, отличающееся тем, что Z представляет собой H , галоген и C₁₋₆алкила.

3. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой моноциклический гетероарил, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из дейтерия, галогена, гидрокси, amino, -CN, меркапто, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-O-(C₁₋₆алкила), C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила, причем каждый из указанного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более атомами дейтерия.

4. Соединение формулы (I) по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag выбран из пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пирозина, 1,3,5-триазинила, 1,2,4-триазиола и тиазола (более предпочтительно, Ag выбран из пиридила, пиримидинила и 1,3,5-триазинила), каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила.

5. Соединение формулы (I) по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически



приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой Ag , где R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₂₄ независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно заме-

щенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила.

6. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$, 3-6-членного гетероцикла, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила или C_{1-6} галогеналкила.

7. Соединение формулы (I) по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 представляет собой гетероарил, выбранный из пиразолила, пиридила, изоксазолила, 1,2,4-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[с]пиразолила и 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридила, где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и 3-6-членного гетероцикла.

8. Соединение формулы (I) по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_1 представляет собой пиразолил, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, галогена, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и оксетанила.

9. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо.

10. Соединение формулы (I) по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 представляет собой фенил, причем указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$ и C_{1-6} алкоксила.

11. Соединение формулы (I) по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из 1,2,5-оксадиазолила, индолила, индолинила, хинолинила, изохинолинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, пиридила, триазолила, изотиазолила, бензо[d]изоксазолила, тиенила, индазолила и пирролила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, оксо и $-CN$.

12. Соединение формулы (I) по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_2 представляет собой насыщенный моноциклический C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из

C₁₋₆галогеналкила.

13. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что *m* равен 0, 1 или 2.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксид и C₁₋₆алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена.

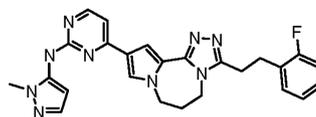
15. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S.

16. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из соединений 1-322,

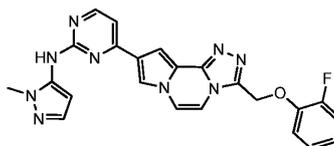
Соединение

Структура

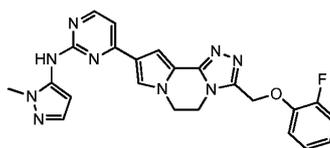
1



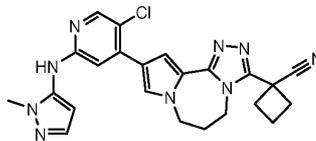
2



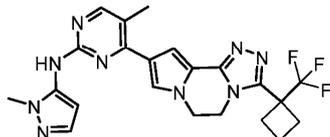
3



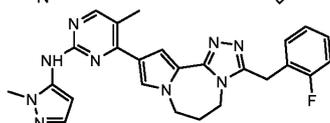
4



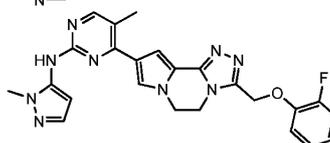
5



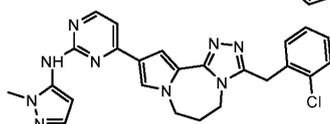
6



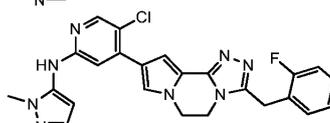
7



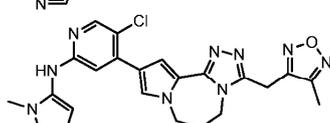
8



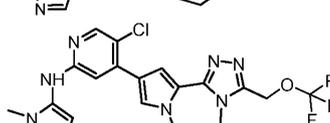
9



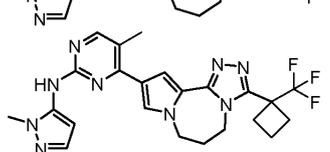
10



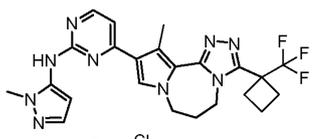
11



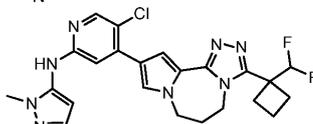
12



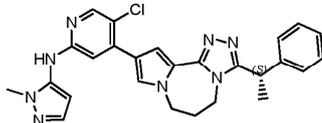
13



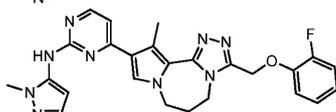
14



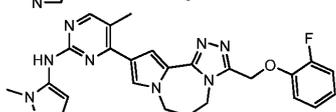
15



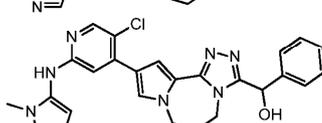
16



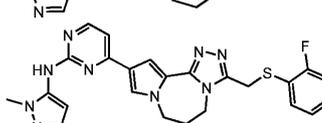
17



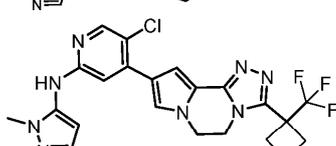
18



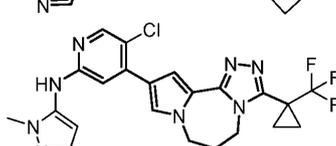
19



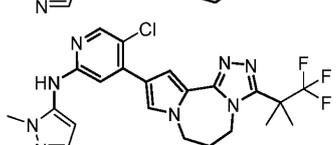
20



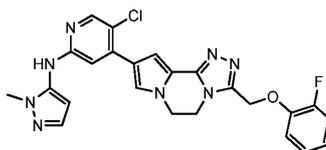
21



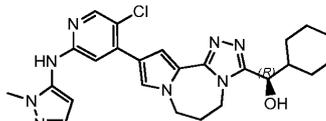
22



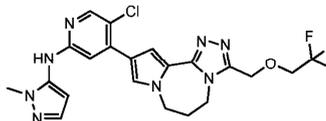
23



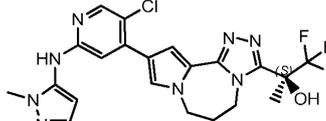
24



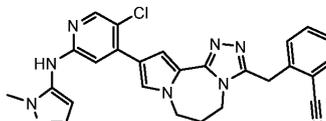
25



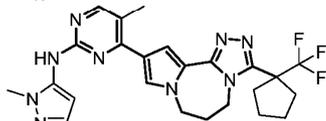
26



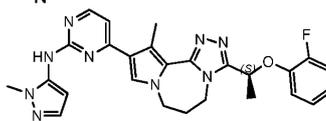
27



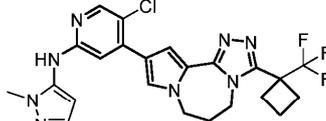
28



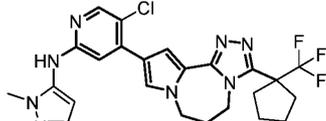
29



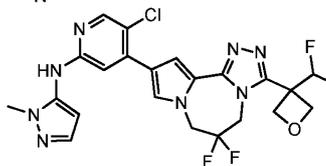
30



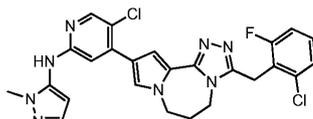
31



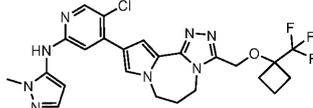
32



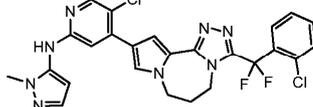
33



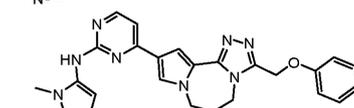
34



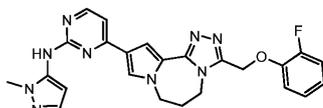
35



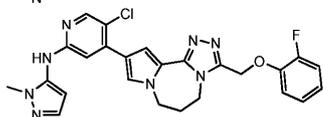
36



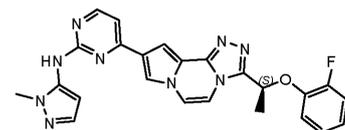
37



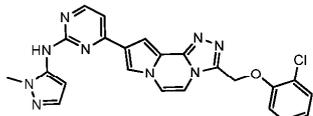
38



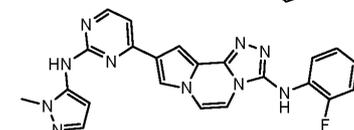
39



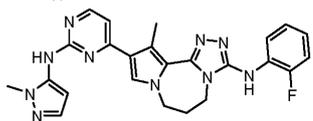
40



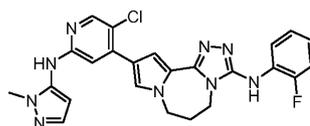
41



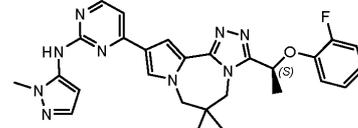
42



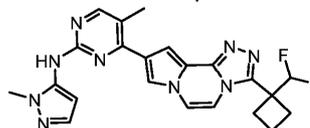
43



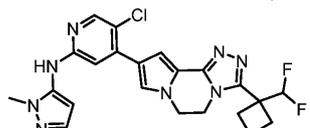
44



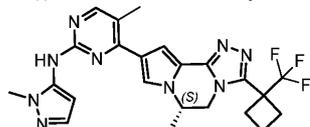
45



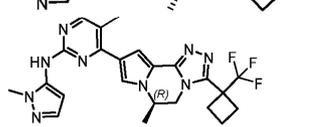
46



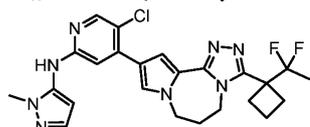
47



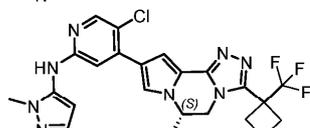
48



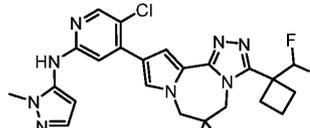
49



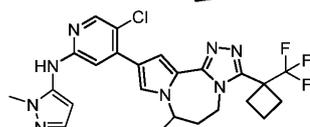
50



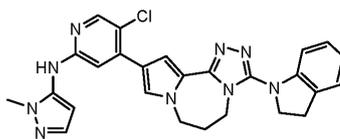
51



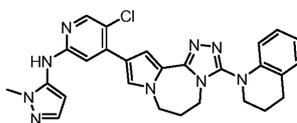
52



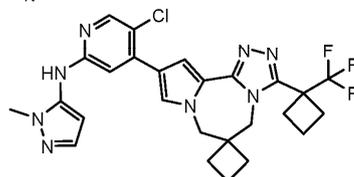
53



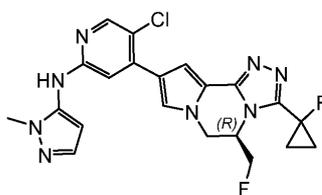
54



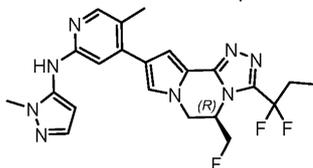
55



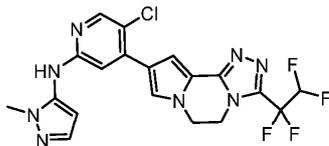
56



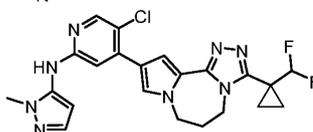
57



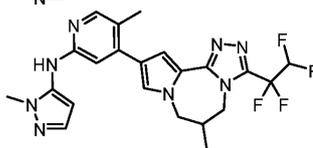
58



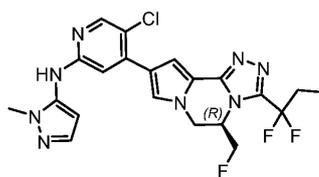
59



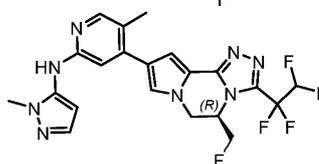
60



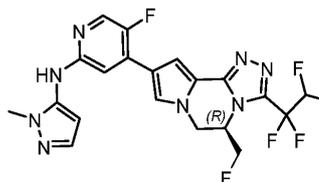
61



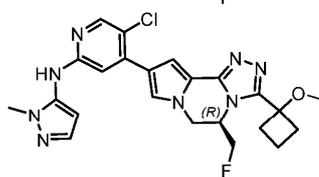
62



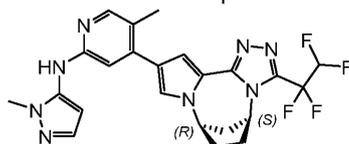
63



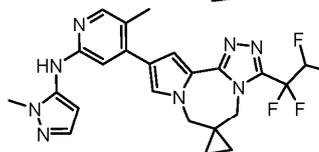
64



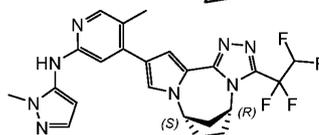
65



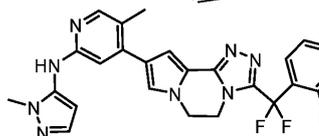
66



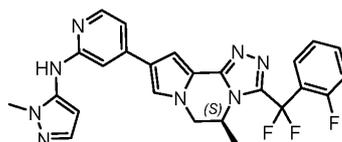
67



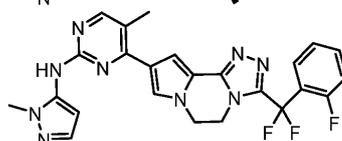
68



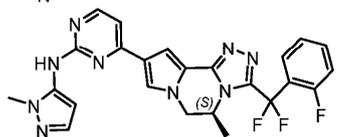
69



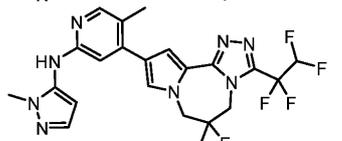
70



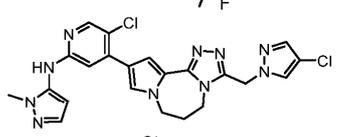
71



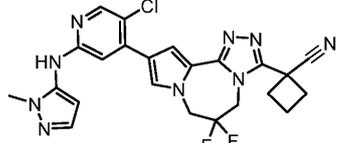
72



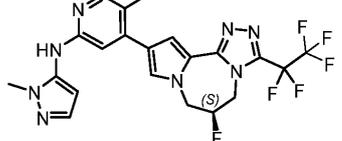
73



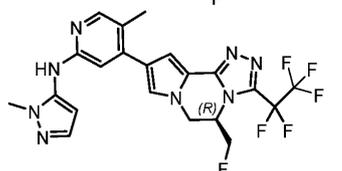
74



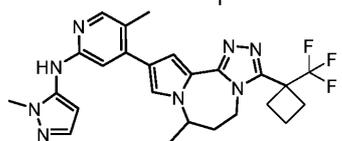
75



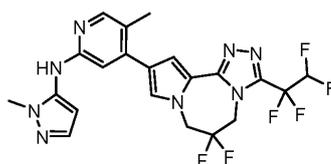
76



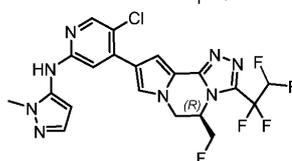
77



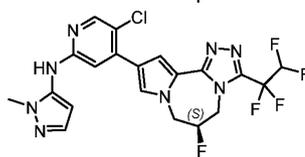
78



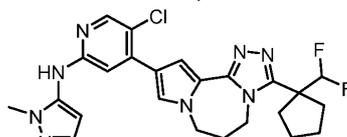
79



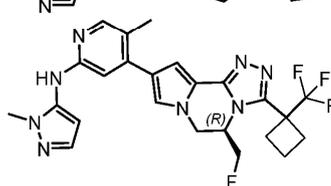
80



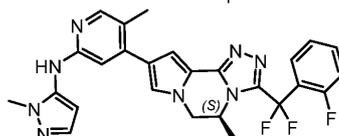
81



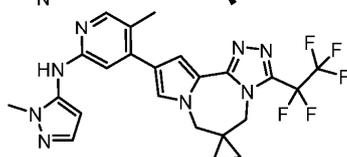
82



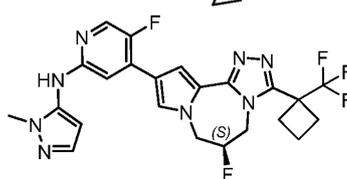
83



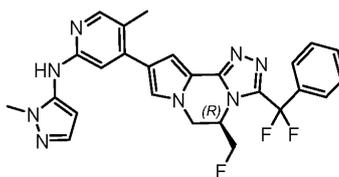
84



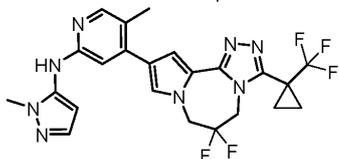
85



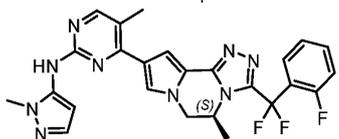
86



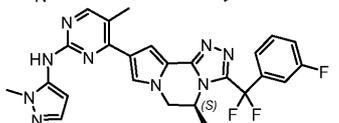
87



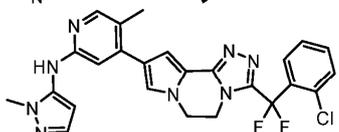
88



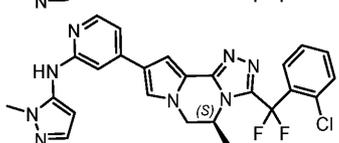
89



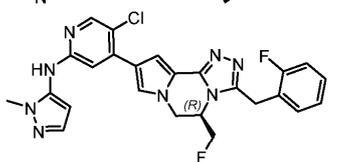
90



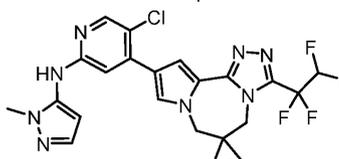
91



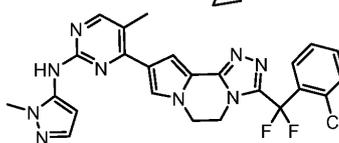
92



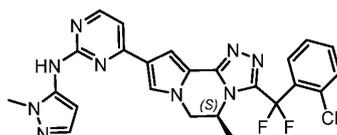
93



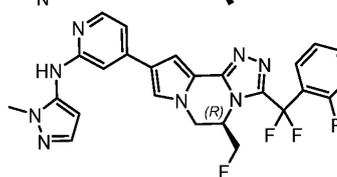
94



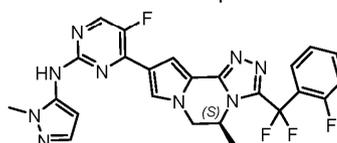
95



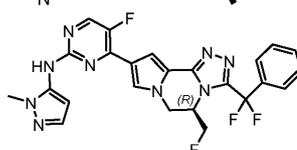
96



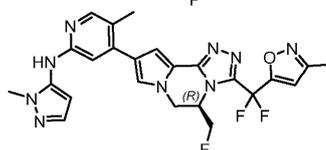
97



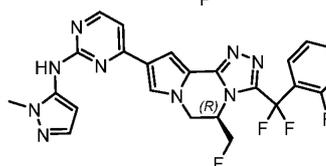
98



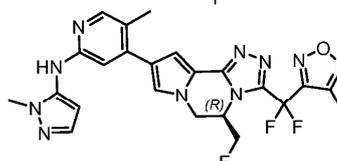
99



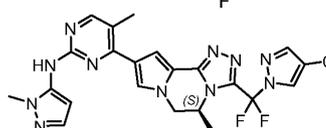
100



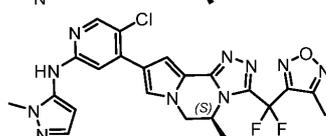
101



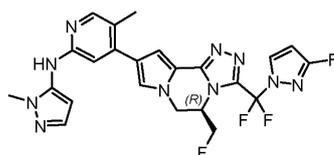
102



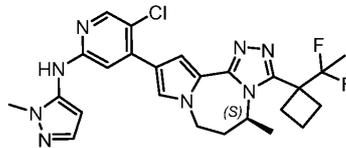
103



104



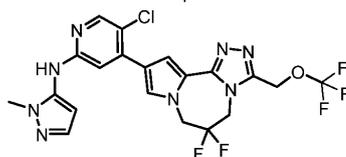
105



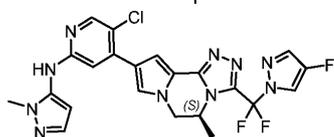
106



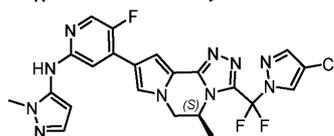
107



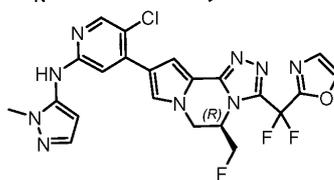
108



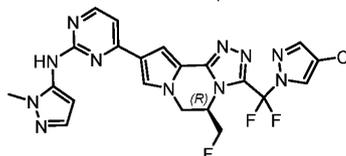
109



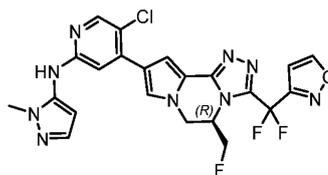
110



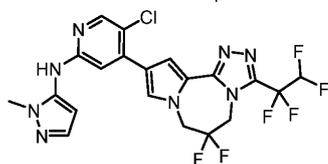
111



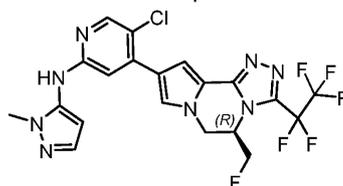
112



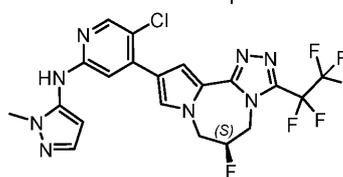
113



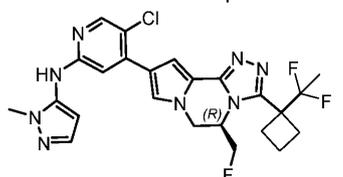
114



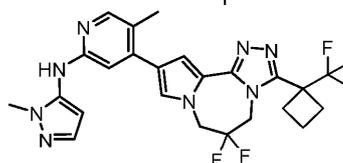
115



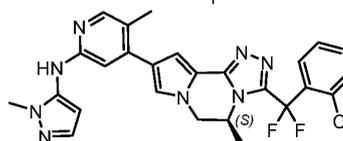
116



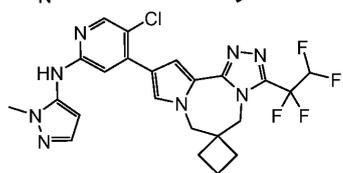
117



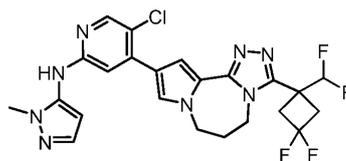
118



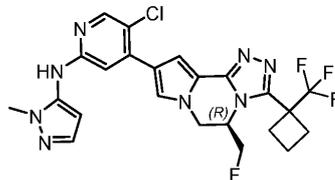
119



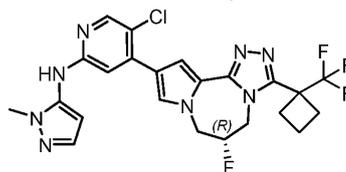
120



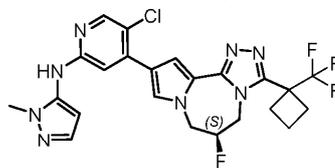
121



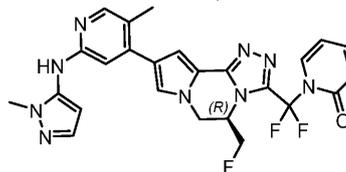
122



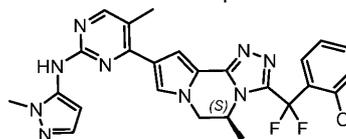
123



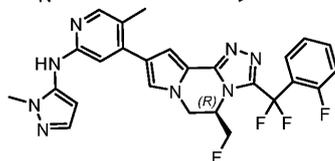
124



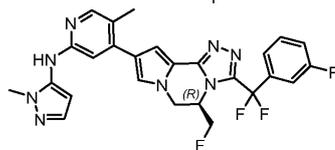
125



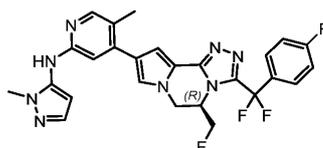
126



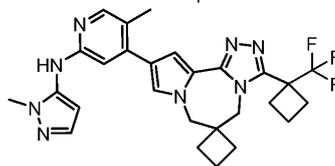
127



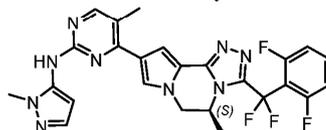
128



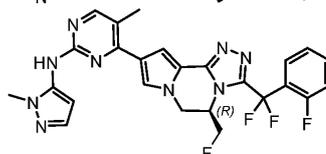
129



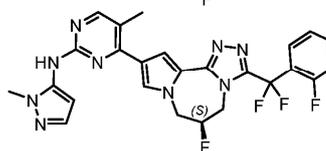
130



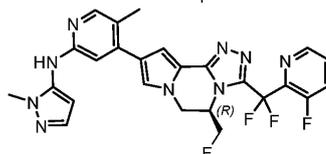
131



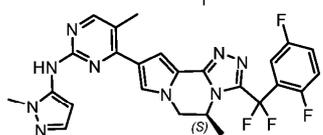
132



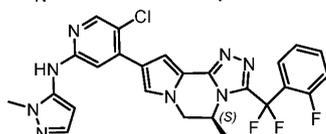
133



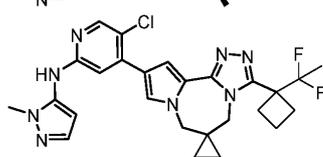
134



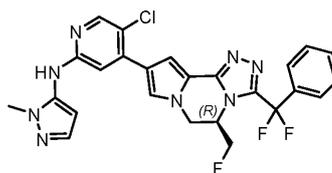
135



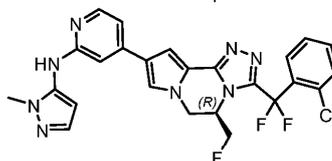
136



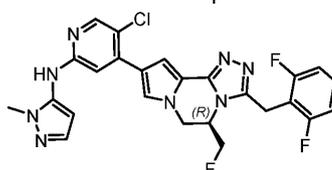
137



138



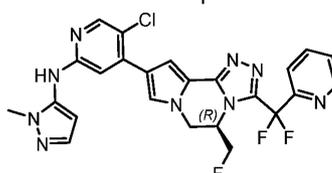
139



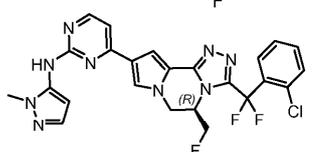
140



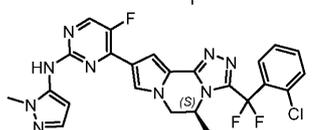
141



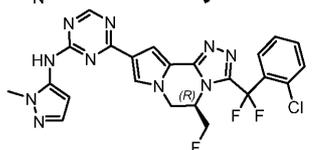
142



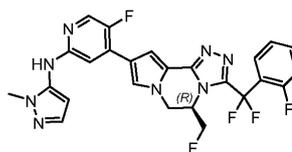
143



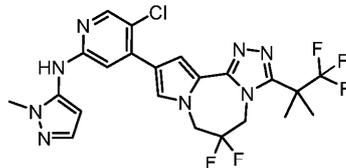
144



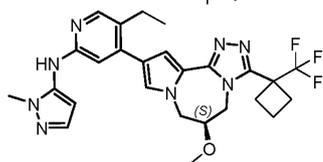
145



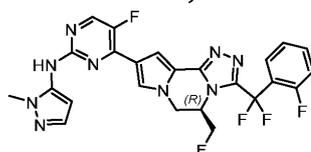
146



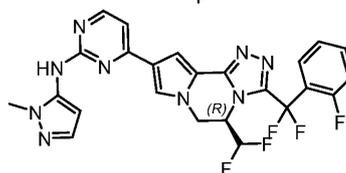
147



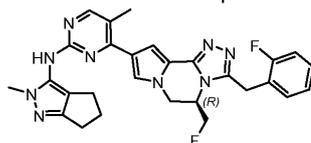
148



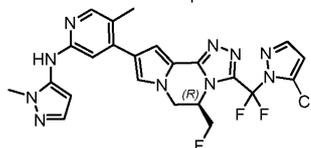
149



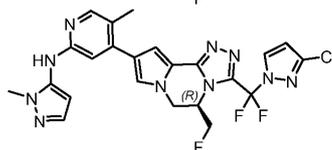
150



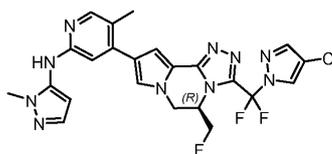
151



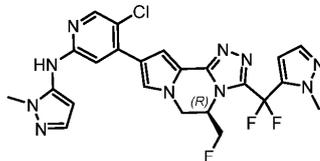
152



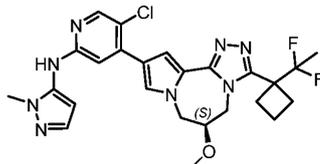
153



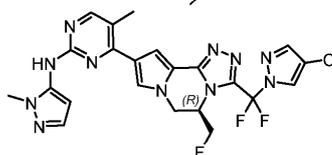
154



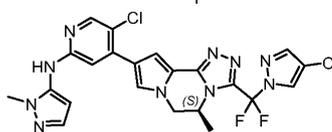
155



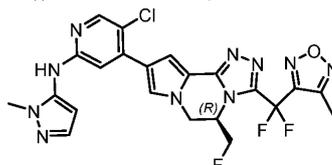
156



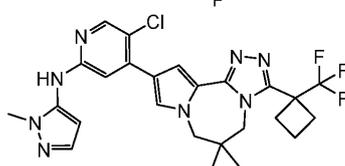
157



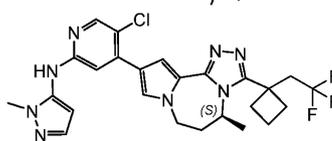
158



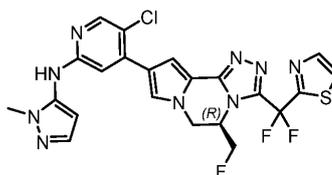
159



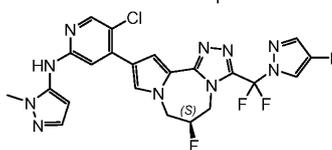
160



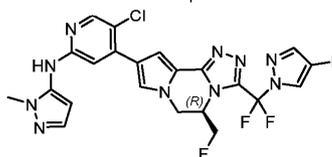
161



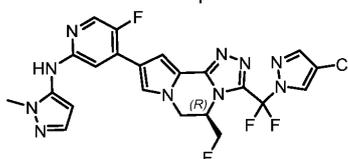
162



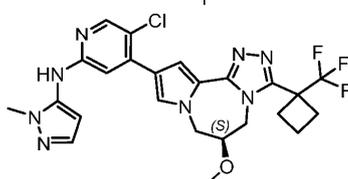
163



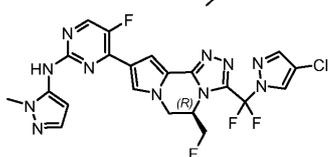
164



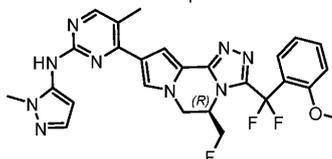
165



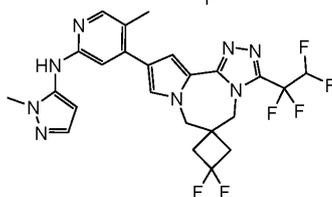
166



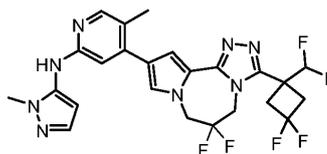
167



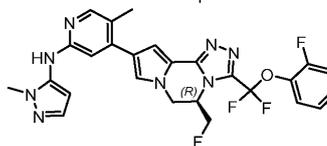
168



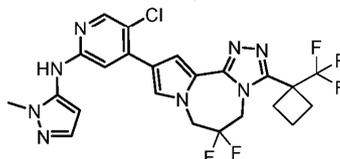
169



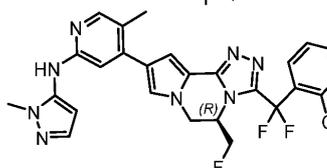
170



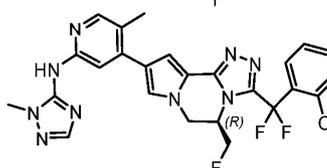
171



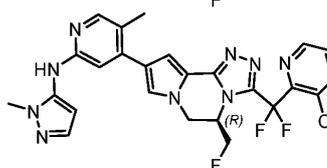
172



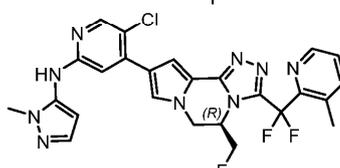
173



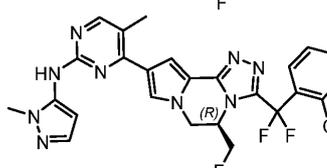
174



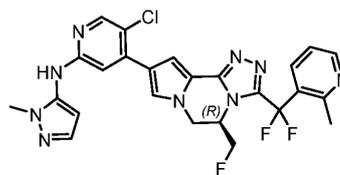
175



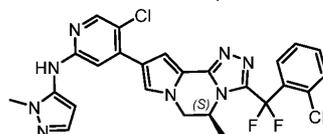
176



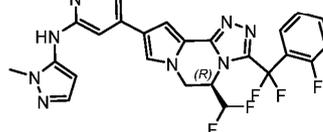
177



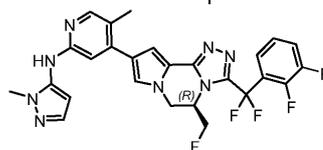
178



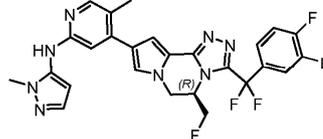
179



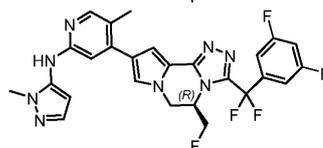
180



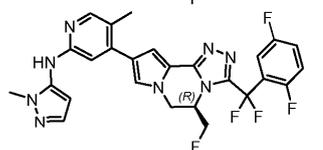
181



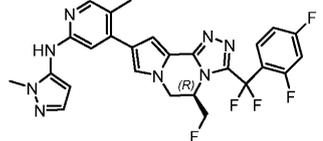
182



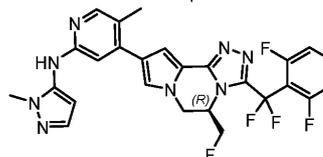
183



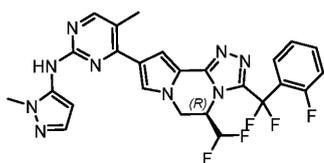
184



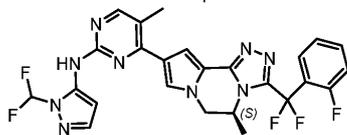
185



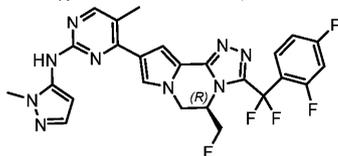
186



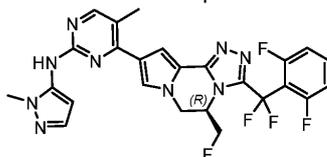
187



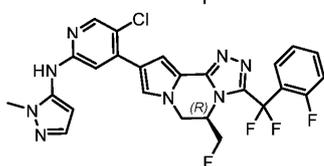
188



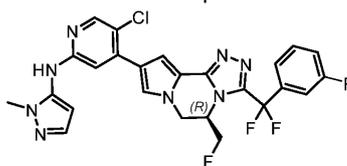
189



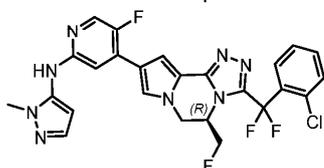
190



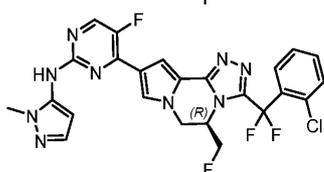
191



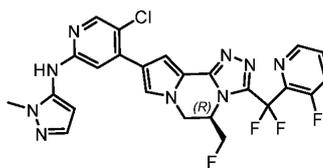
192



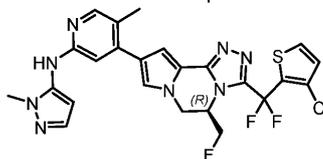
193



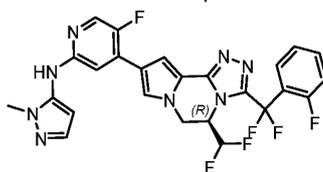
194



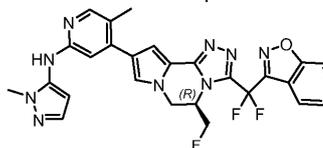
195



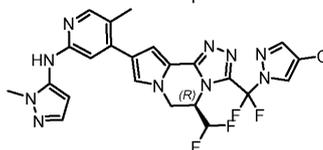
196



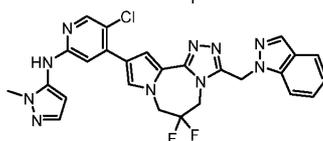
197



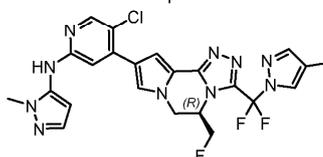
198



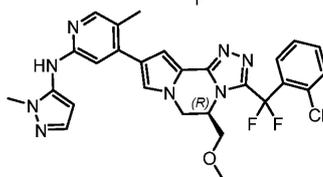
199



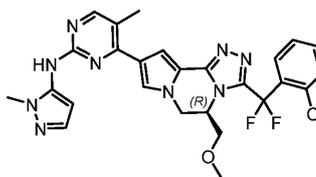
200



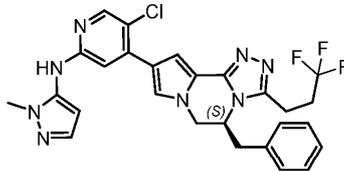
201



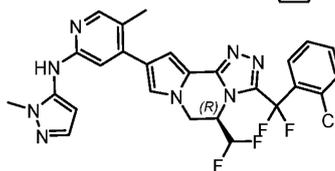
202



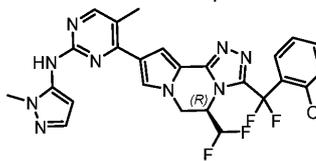
203



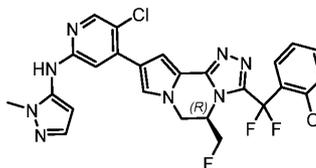
204



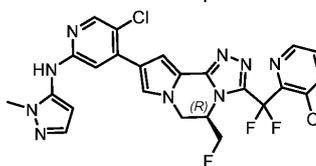
205



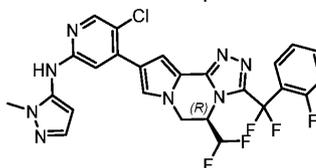
206



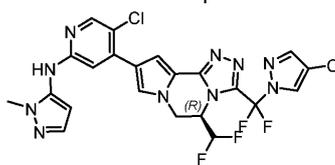
207



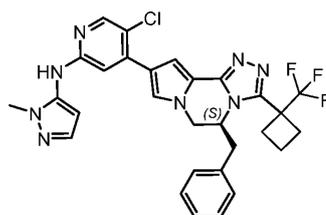
208



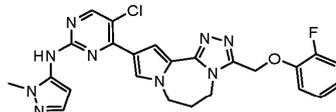
209



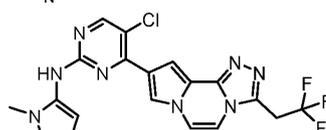
210



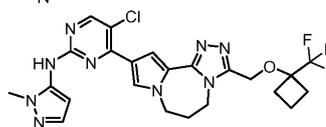
211



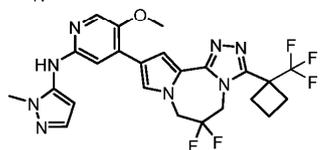
212



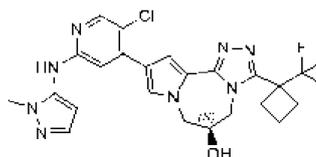
213



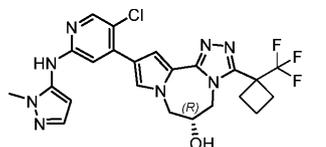
214



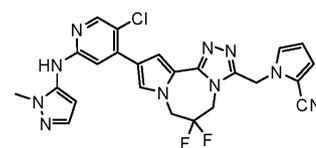
215



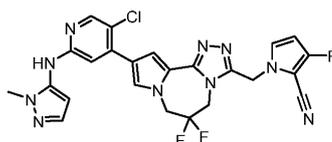
216



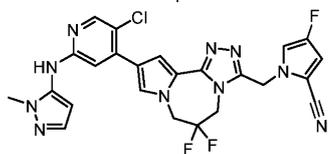
217



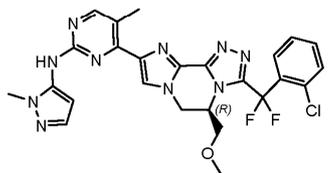
218



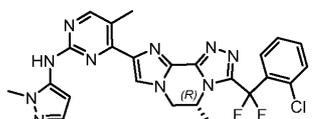
219



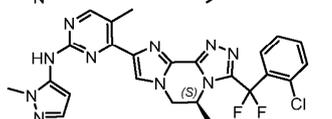
220



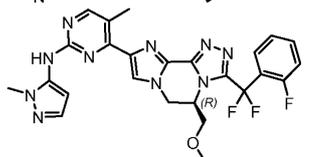
221



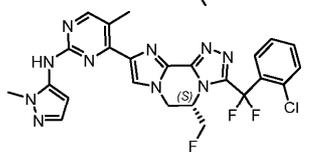
222



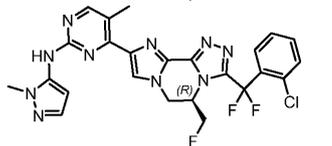
223



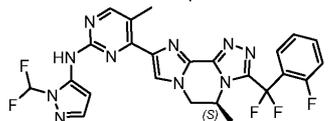
224



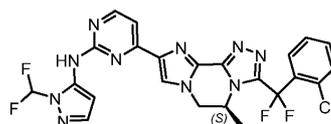
225



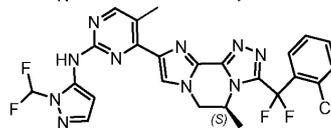
226



227



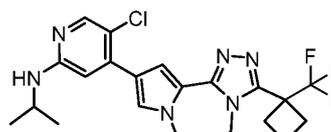
228



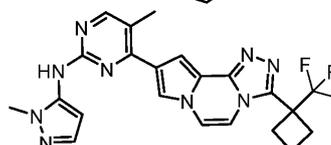
229



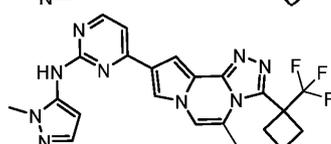
230



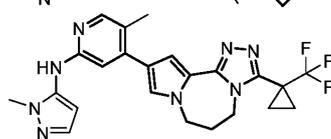
231



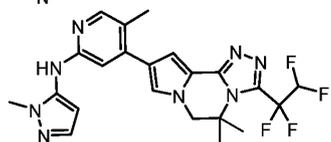
232



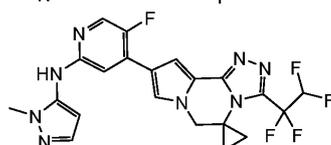
233



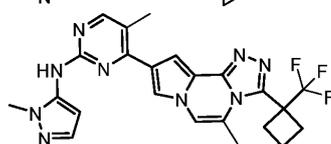
234



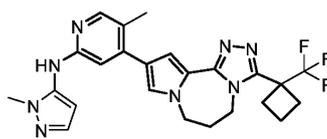
235



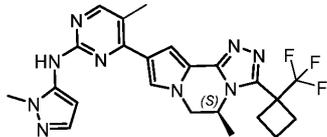
236



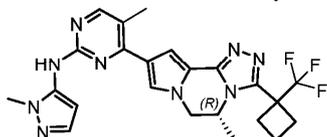
237



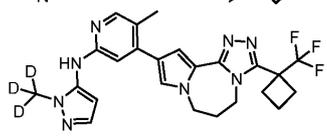
238



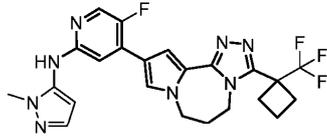
239



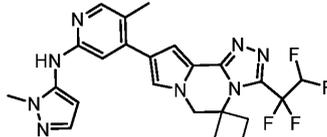
240



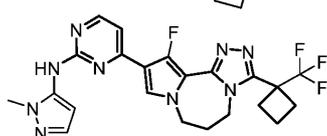
241



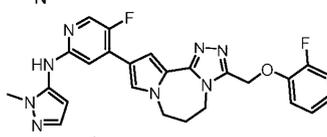
242



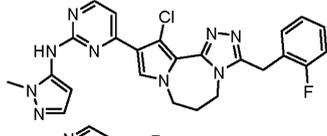
243



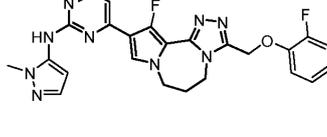
244



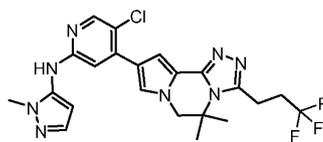
245



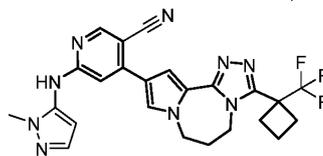
246



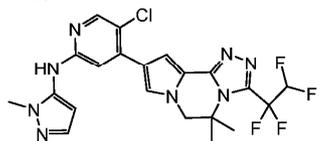
247



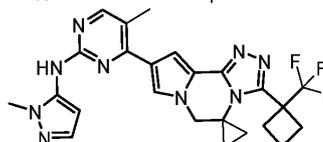
248



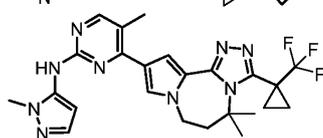
249



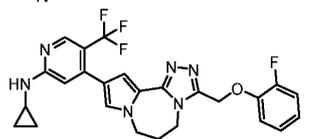
250



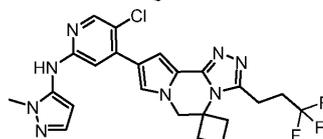
251



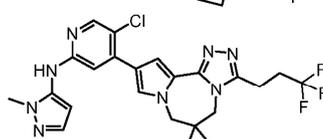
252



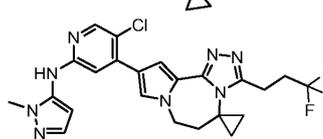
253



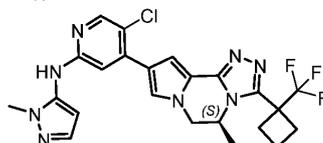
254

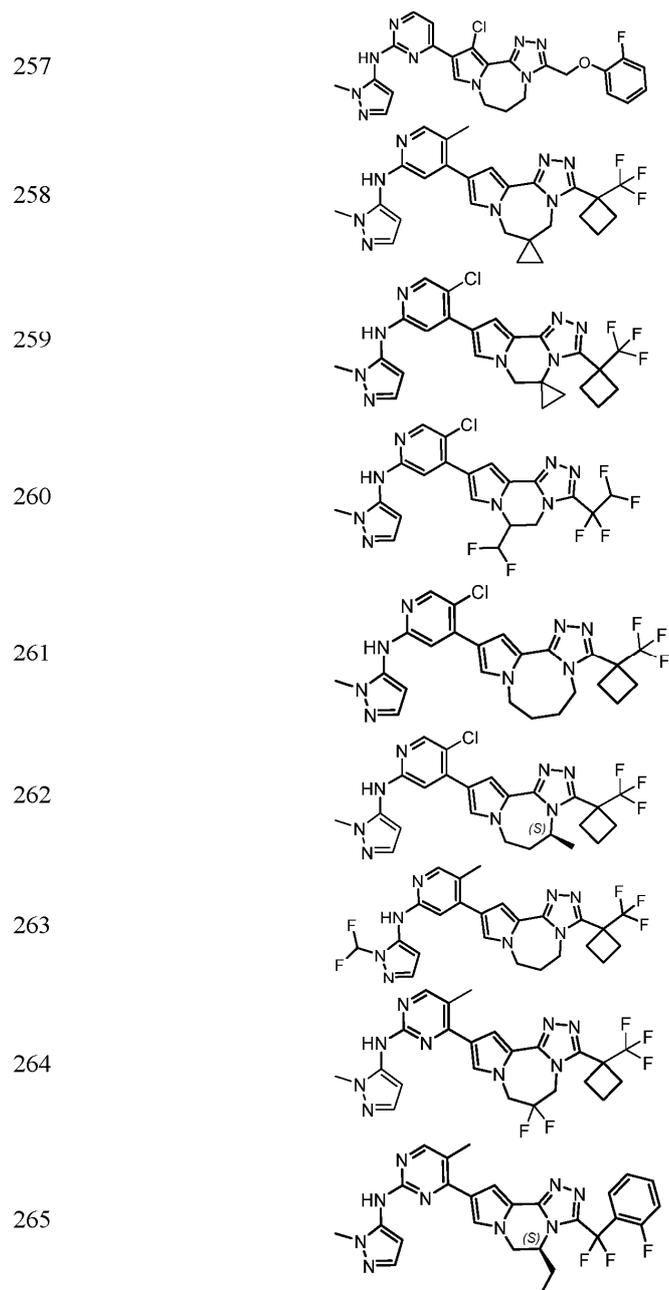


255

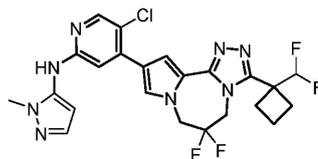


256

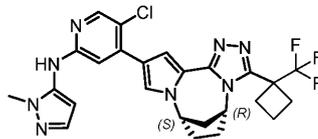




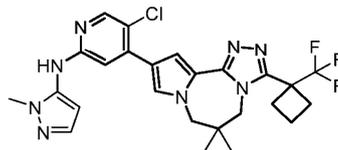
266



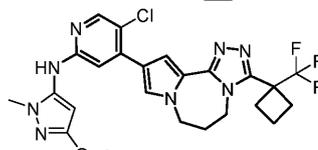
267



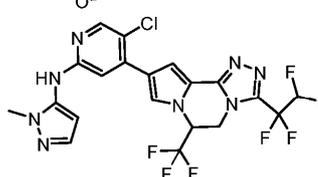
268



269



270



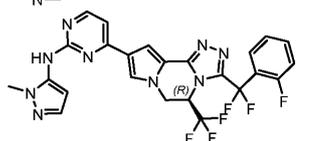
271



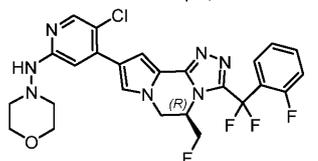
272



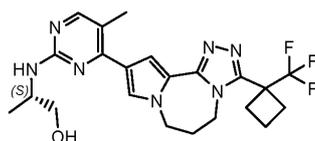
273



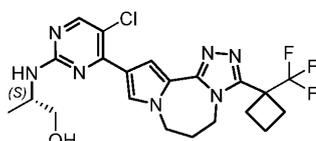
274



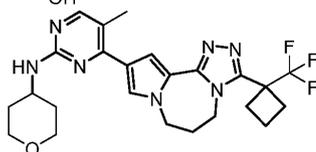
275



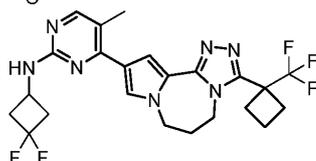
276



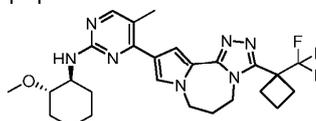
277



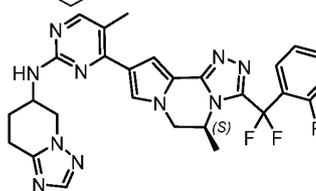
278



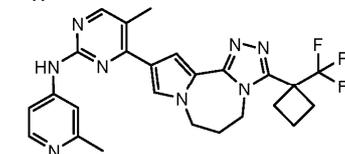
279



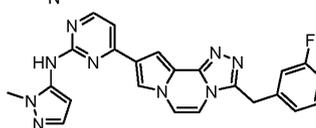
280



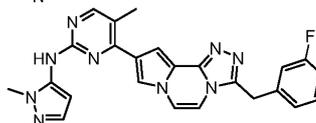
281



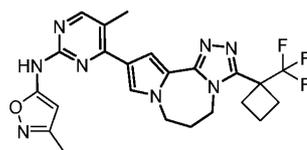
282



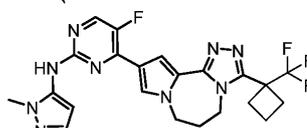
283



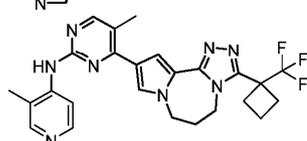
284



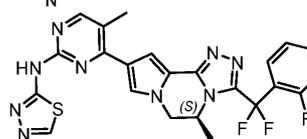
285



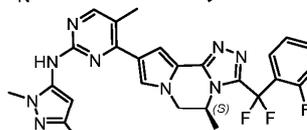
286



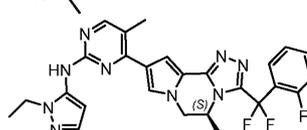
287



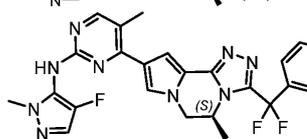
288



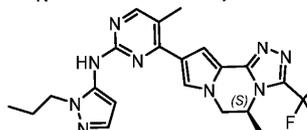
289



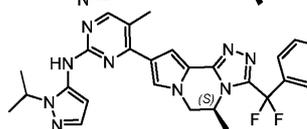
290



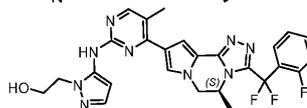
291



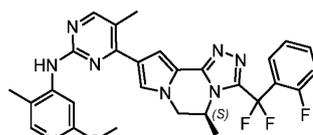
292



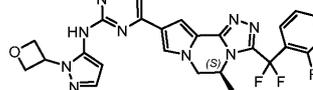
293



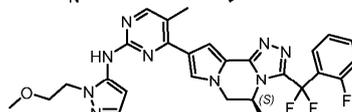
294



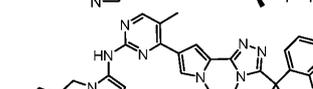
295



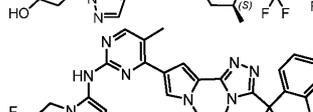
296



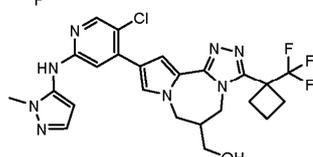
297



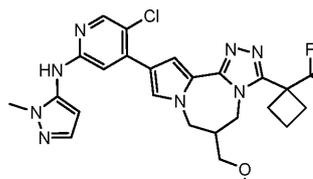
298



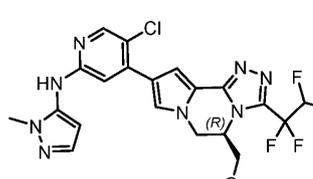
299



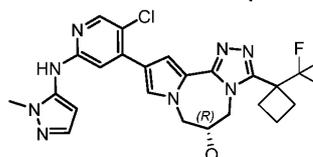
300



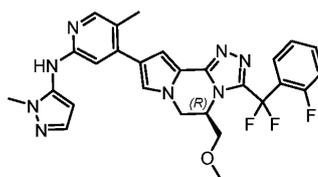
301



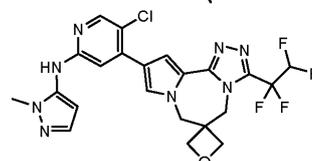
302



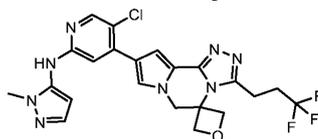
303



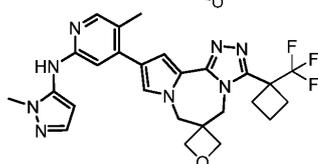
304



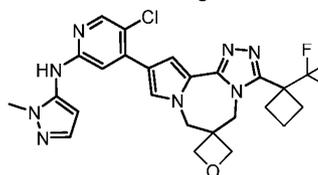
305



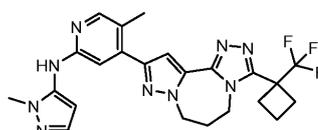
306



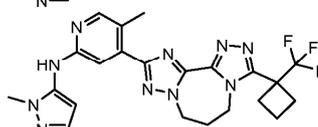
307



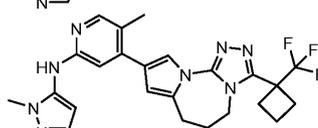
308



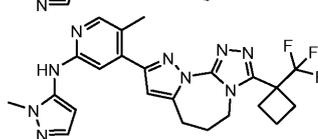
309



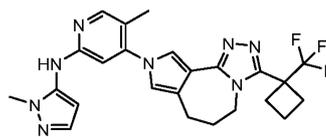
310



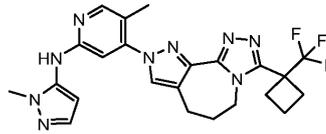
311



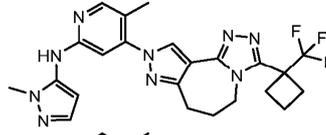
312



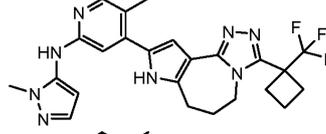
313



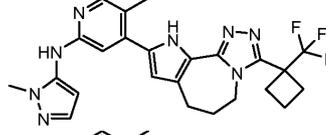
314



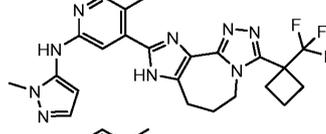
315



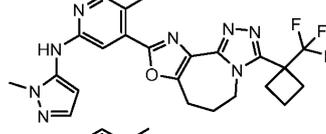
316



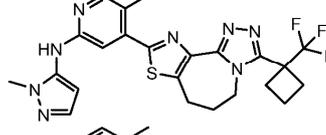
317



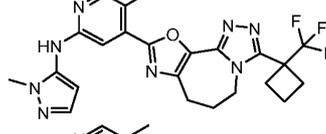
318



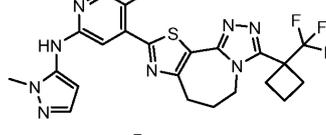
319



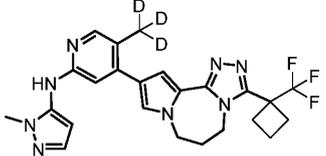
320



321

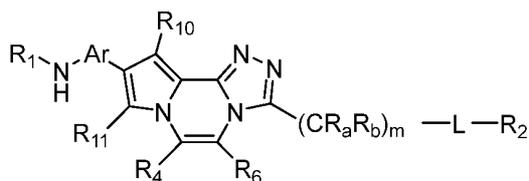


322



17. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантимеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что n равен 0,  представляет собой двойную связь, R_3 и R_5 отсутствуют, R_4 и R_6 независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

18. Соединение формулы (I) по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантимеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-1)



(I-1)

где R_1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкоксила, галогена, $-(C_{1-6}алкил)-OH$, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкила)$ и 3-6-членного гетероцикла;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила и гетероарила, причем каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо;

R_4 и R_6 независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила; m равен 0, 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксильной группы или C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S;

указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом.

19. Соединение формулы (I) по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что

R_1 представляет собой пирозолил, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила;

Ar представляет собой пиримидинил, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, и галогена;

R_2 выбран из C_{1-6} галогеналкила или фенила, причем указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена;

R_{10} и R_{11} представляют собой водород;

m равен 0 или 1;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода или C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил; и

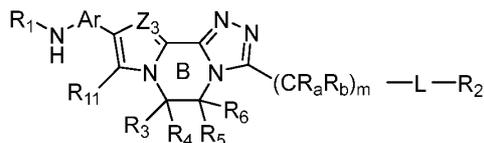
L отсутствует, или L представляет собой NH или O.

20. Соединение формулы (I) по п.18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

Соединение	Структура
2	
39	
40	
41	
45	
212	
231	
232	
236	
282	
283	

21. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантимеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что n равен 0, **-----** представляет собой простую связь, R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-(C_{1-6}алкил)-O-(C_{1-6}алкил)$ и $-(C_{1-6}алкил)фенила$; или любая пара из R_3 и R_4 или R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил или насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом В образуют спироциклическое кольцо.

22. Соединение формулы (I) по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-2)



(I-2)

где R₁ выбран из C₁₋₆алкила, -(C₁₋₆алкил)-ОН, насыщенного моноциклического C₃₋₈циклоалкила, насыщенного 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила, причем каждый из указанного C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -(C₁₋₆алкил)-ОН, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила), насыщенного 3-6-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила;

R₂ выбран из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, насыщенного моноциклического C₃₋₈циклоалкила, фенила или гетероарила, причем каждый из указанного C₃₋₈циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и оксо;

Z₃ представляет собой CR₁₀ или N;

R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбраны из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, -(C₁₋₆алкил)-О-(C₁₋₆алкила) и -(C₁₋₆алкил)фенила; или любая пара из R₃ и R₄ или R₅ и R₆ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C₃₋₆циклоалкил или насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо;

R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила; m равен 0, 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси или C₁₋₆алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S;

указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом.

23. Соединение формулы (I) по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что

R₁ выбран из насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим,

и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, галогена, -(C₁₋₆-алкил)-ОН, C₁₋₆-алкоксила, -(C₁₋₆-алкил)-O-(C₁₋₆-алкила) и насыщенного моноциклического 3-6-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S;

Ag представляет собой гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, и галогена;

R₂ выбран из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, фенила и гетероарила, при этом указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом, и при этом каждый из указанного фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкоксила и оксо;

Z₃ представляет собой CR₁₀ или N;

R₃, R₄, R₅ и R₆ независимо выбраны из водорода, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, -(C₁₋₆-алкил)-O-(C₁₋₆-алкила) и -(C₁₋₆-алкил)фенила; или любая пара из R₃ и R₄ или R₅ и R₆ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C₃₋₆-циклоалкил или насыщенный моноциклический 3-6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо;

m равен 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода и галогена; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C₃₋₆-циклоалкил;

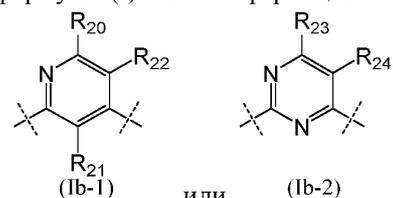
R₁₀ и R₁₁ представляют собой водород;

L отсутствует, или L представляет собой O.

24. Соединение формулы (I) по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что R₁ выбран из морфолинила, тиоморфолинила и гетероарила, где указанный гетероарил выбран из пиразолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопентадиено[с]пиразолила, 1,2,4-триазолила, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридила, 1,3,4-тиадиазолила и пиридила, и каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, галогена, -(C₁₋₆-алкил)-ОН, C₁₋₆-алкоксила, -(C₁₋₆-алкил)-O-(C₁₋₆-алкила) и оксетанила.

25. Соединение формулы (I) по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой гетероарил, выбранный из пиридила, пиримидинила и 1,3,5-триазинила; где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, и галогена.

26. Соединение формулы (I) по п.25 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически



приемлемой соли, отличающееся тем, что Ag представляет собой пиридин, пиридин, пиримидин или триазин, где R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₂₄ независимо выбраны из водорода, галогена и C₁₋₆-алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия.

27. Соединение формулы (I) по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически

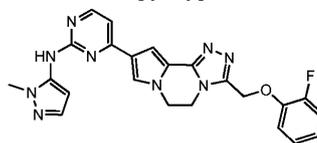
приемлемой соли, отличающееся тем, что R₂ выбран из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, фенила и гетероарила, где указанный гетероарил выбран из изоксазолила, 1,2,5-оксадиазолила, пиразолила, оксазолила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, тиенила и бензо[d]изоксазолила; причем каждый из указанного фенила и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкоксила и оксо.

28. Соединение формулы (I) по п.22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) выбрано из:

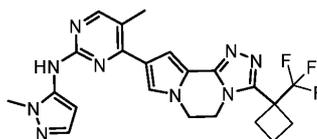
Соединение

Структура

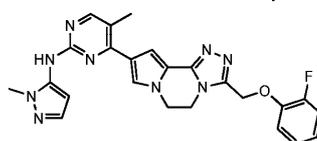
3



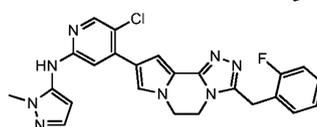
5



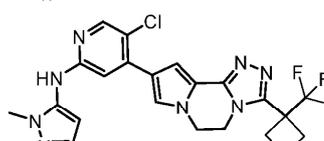
7



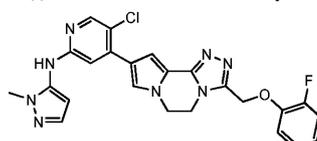
9



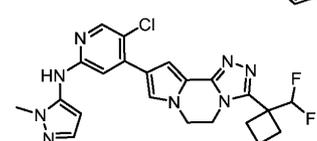
20



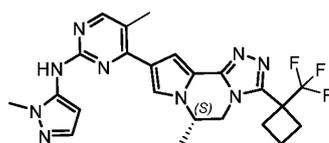
23



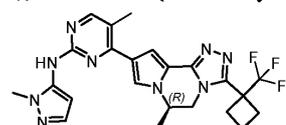
46



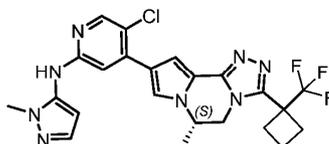
47



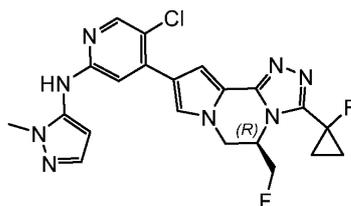
48



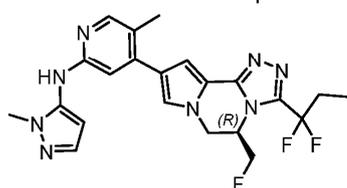
50



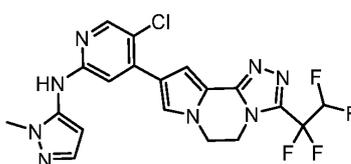
56



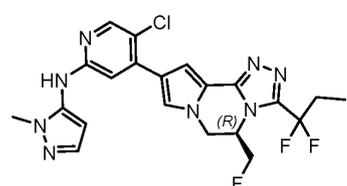
57



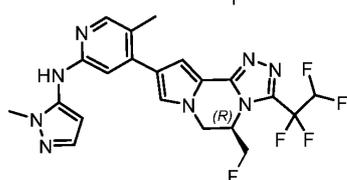
58



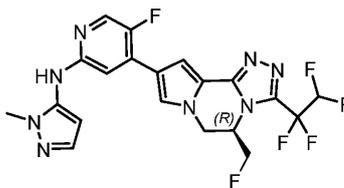
61



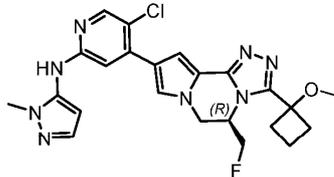
62



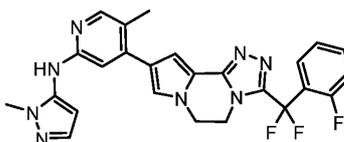
63



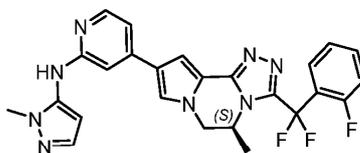
64



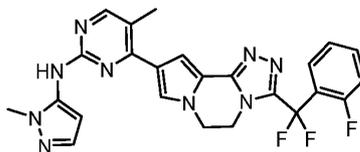
68



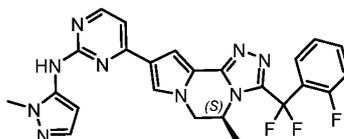
69



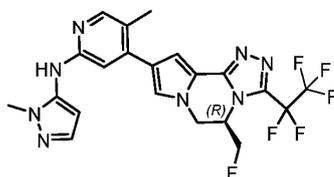
70



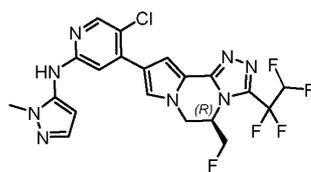
71



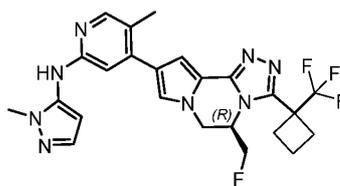
76



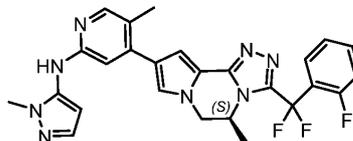
79



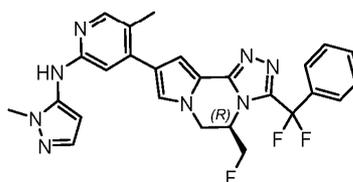
82



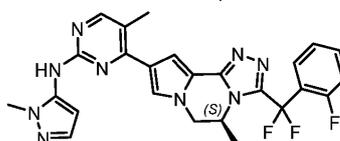
83



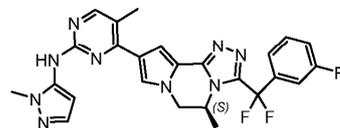
86



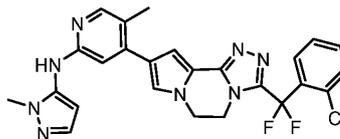
88



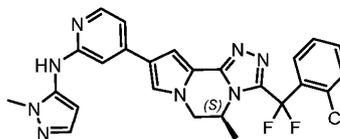
89



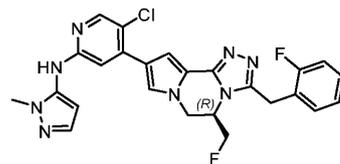
90



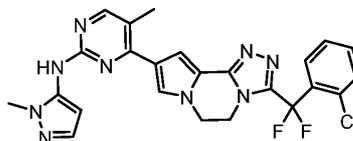
91



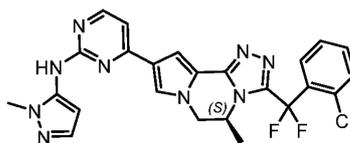
92



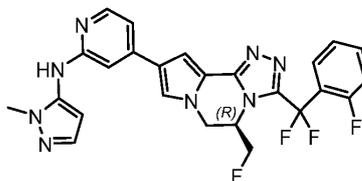
94



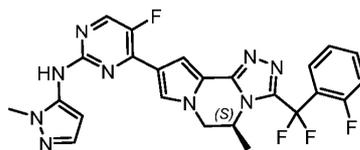
95



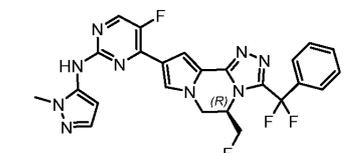
96



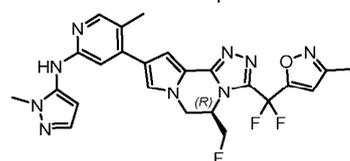
97



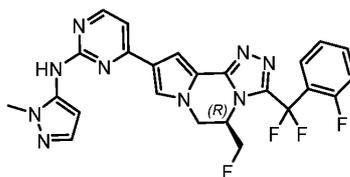
98



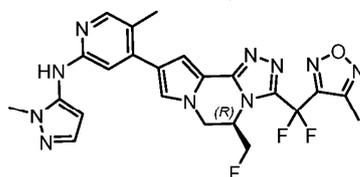
99



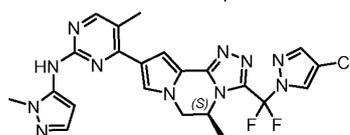
100



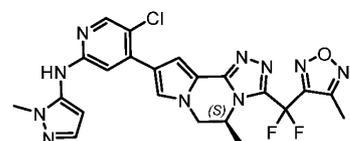
101



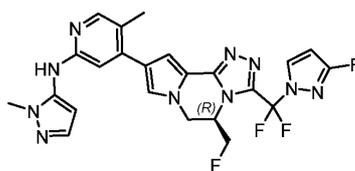
102



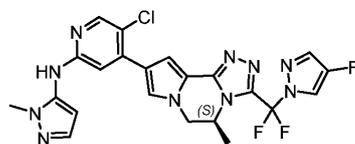
103



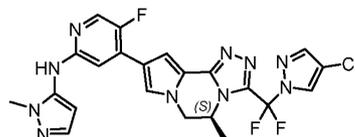
104



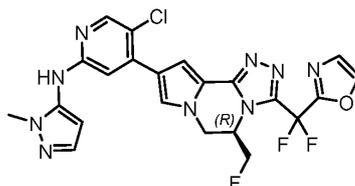
108



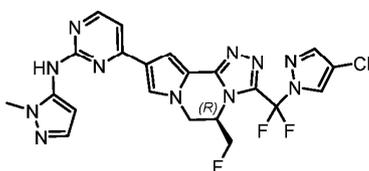
109



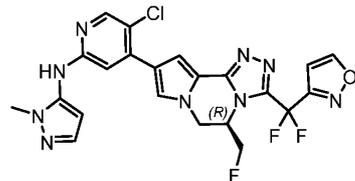
110



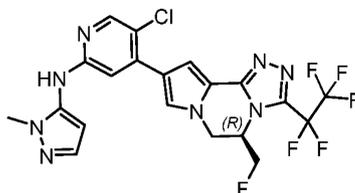
111



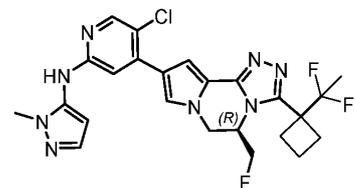
112



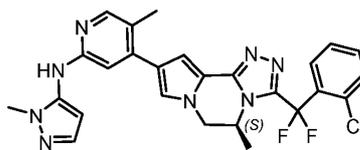
114



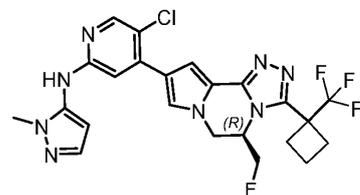
116



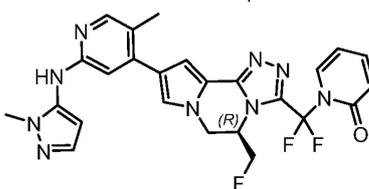
118



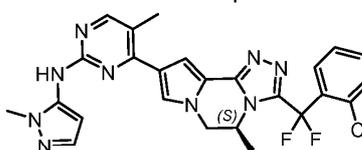
121



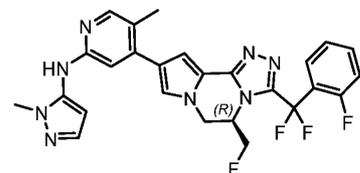
124



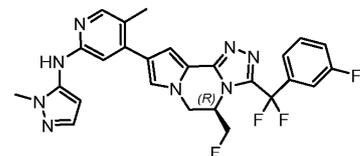
125



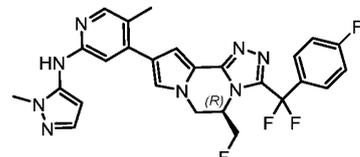
126



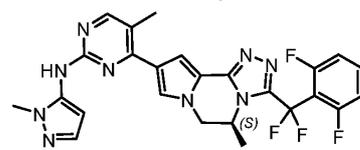
127



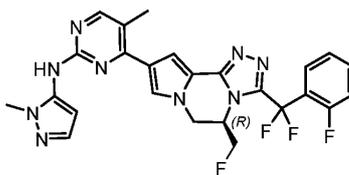
128



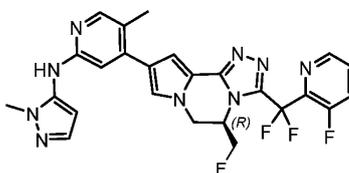
130



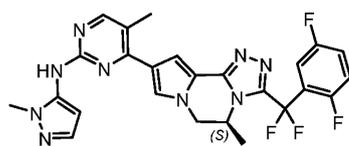
131



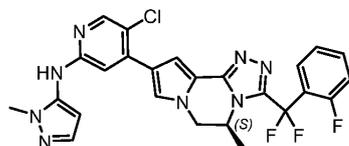
133



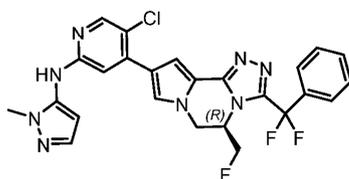
134



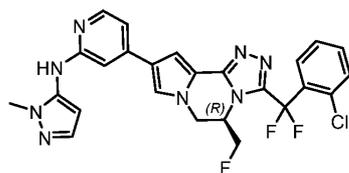
135



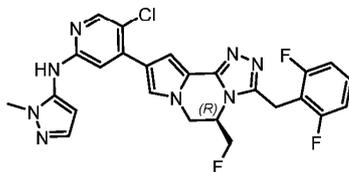
137



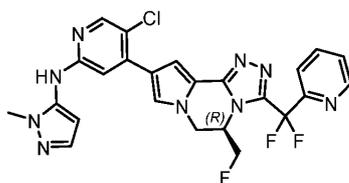
138



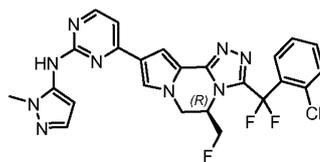
139



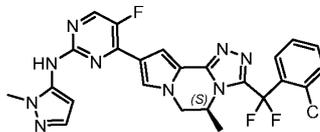
141



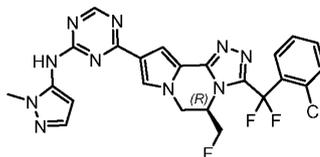
142



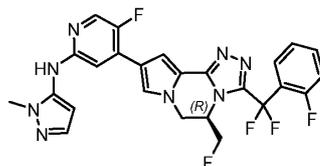
143



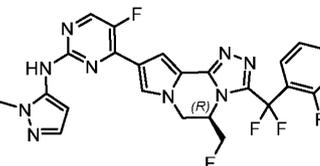
144



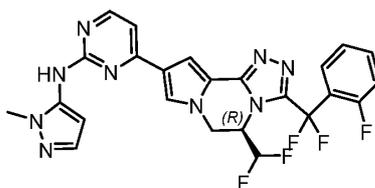
145



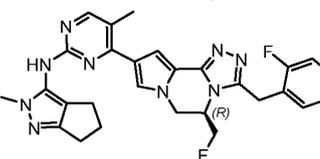
148



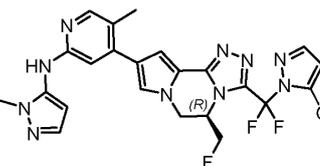
149



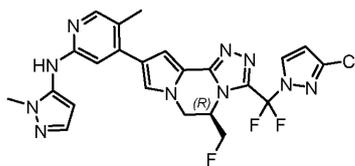
150



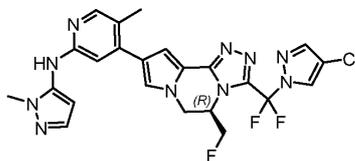
151



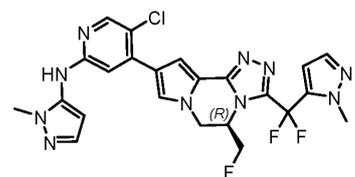
152



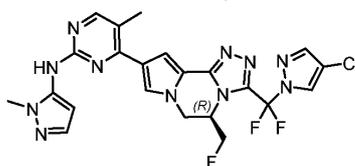
153



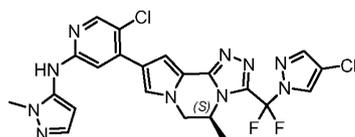
154



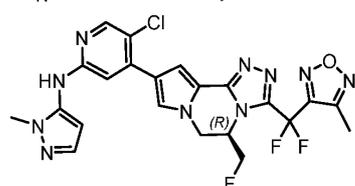
156



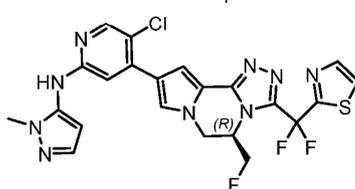
157



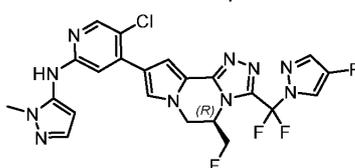
158



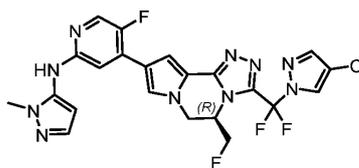
161



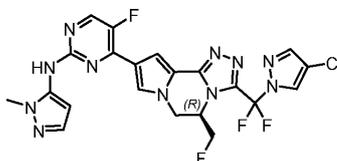
163



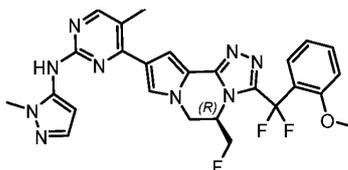
164



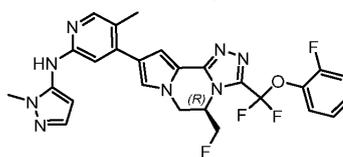
166



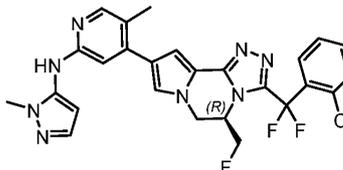
167



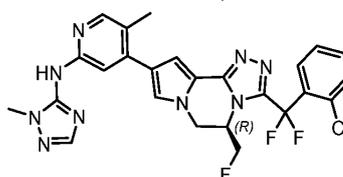
170



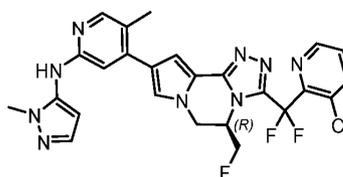
172



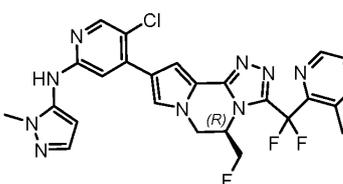
173



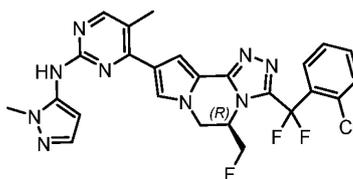
174



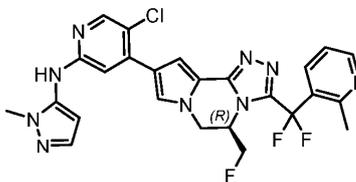
175



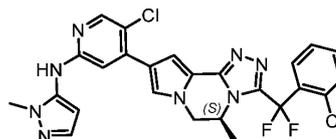
176



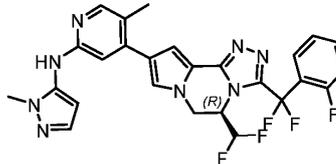
177



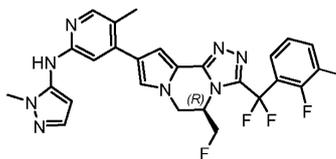
178



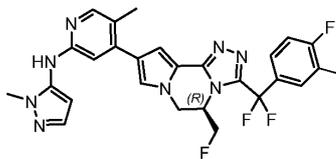
179



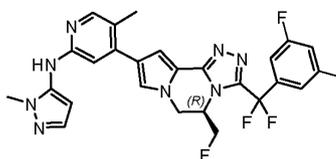
180



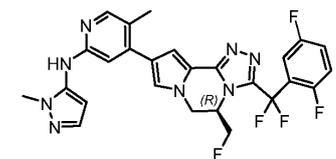
181



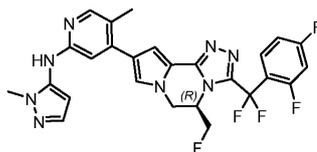
182



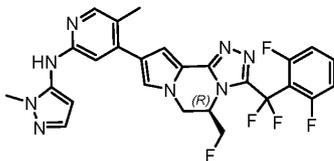
183



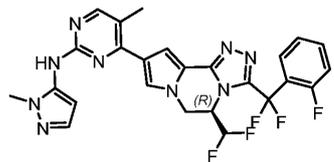
184



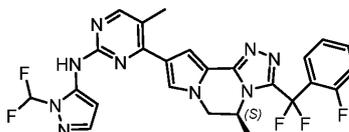
185



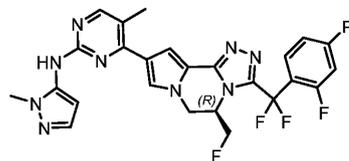
186



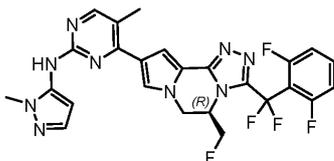
187



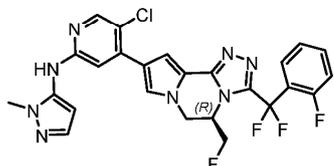
188



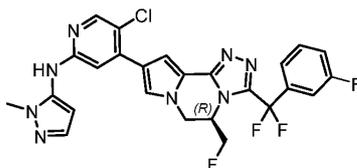
189



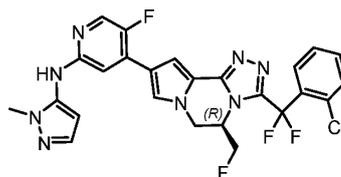
190



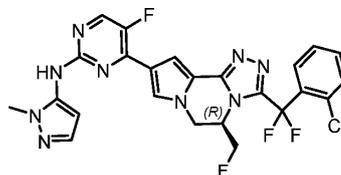
191



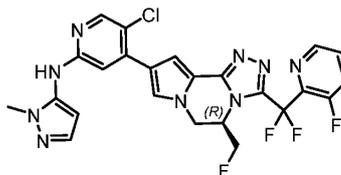
192



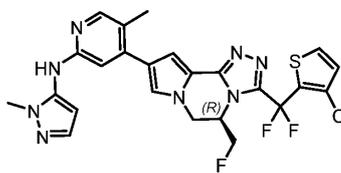
193



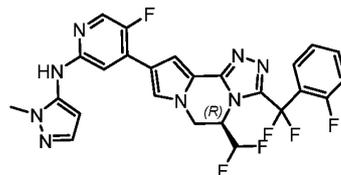
194



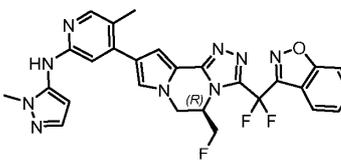
195



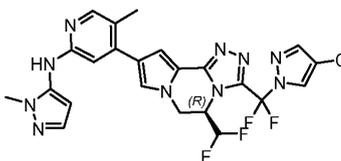
196



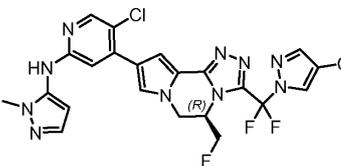
197



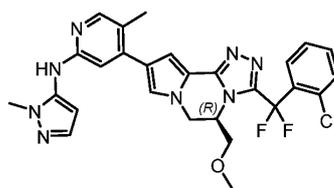
198



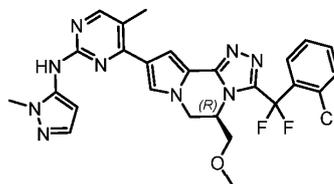
200



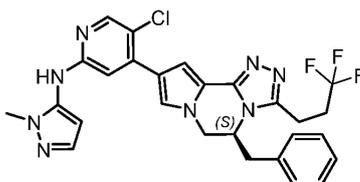
201



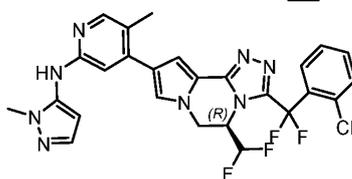
202



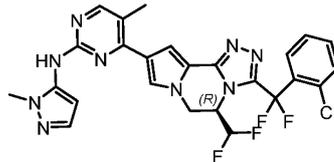
203



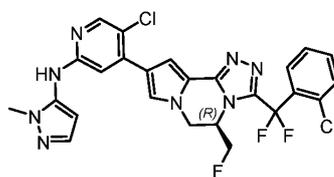
204



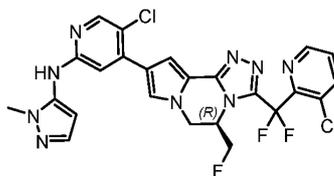
205



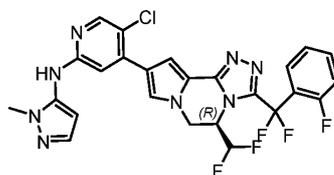
206



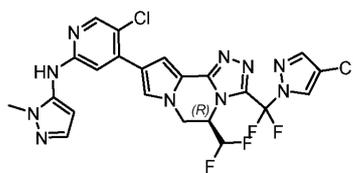
207



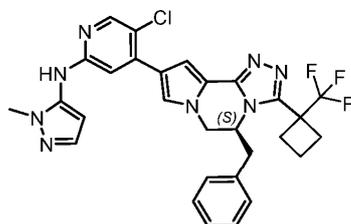
208



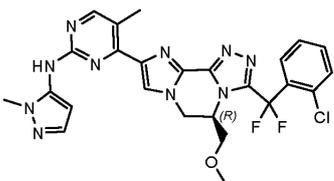
209



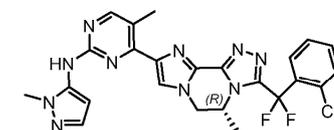
210



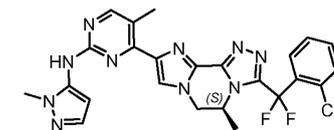
220



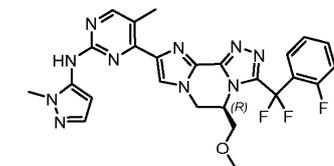
221



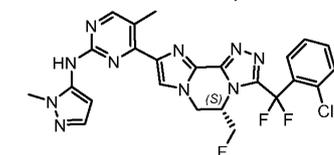
222



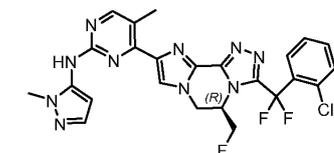
223



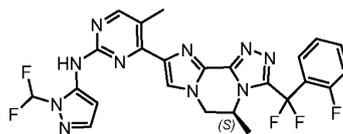
224



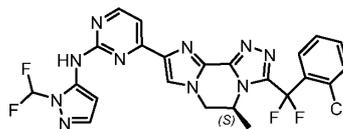
225



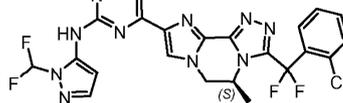
226



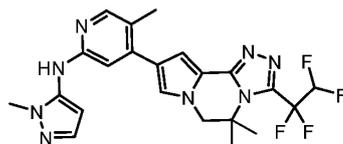
227



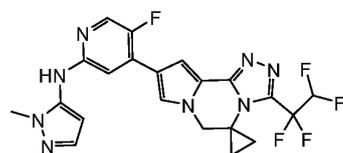
228



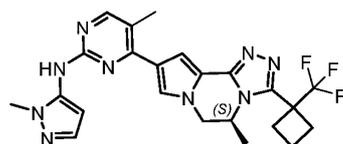
234



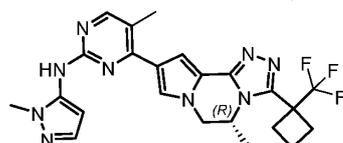
235



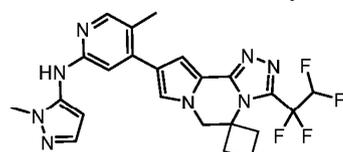
238



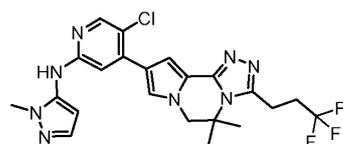
239



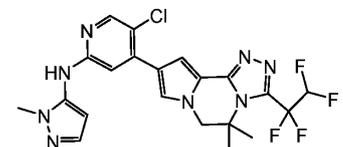
242



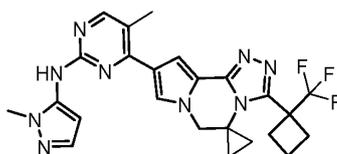
247



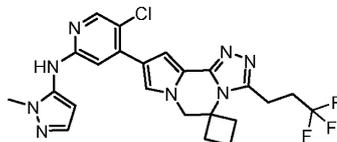
249



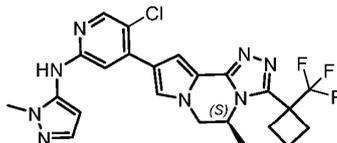
250



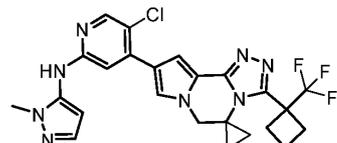
253



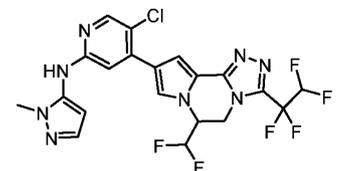
256



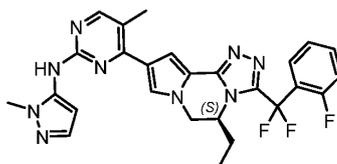
259



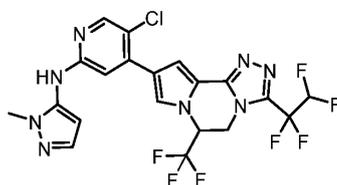
260



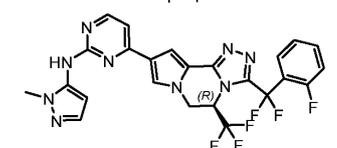
265



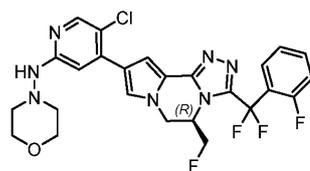
270



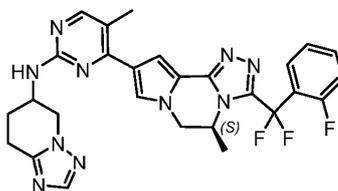
273



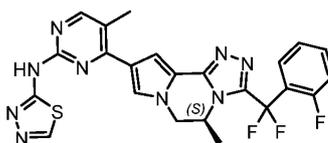
274



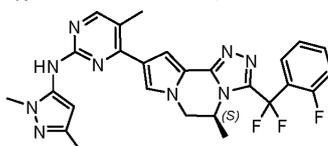
280



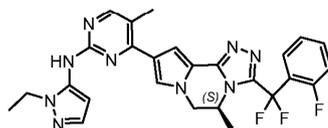
287



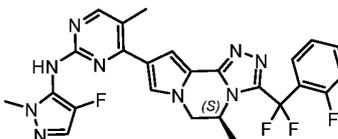
288



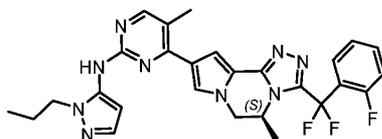
289



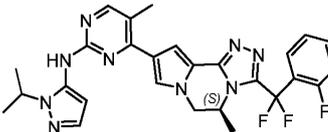
290



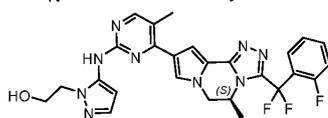
291

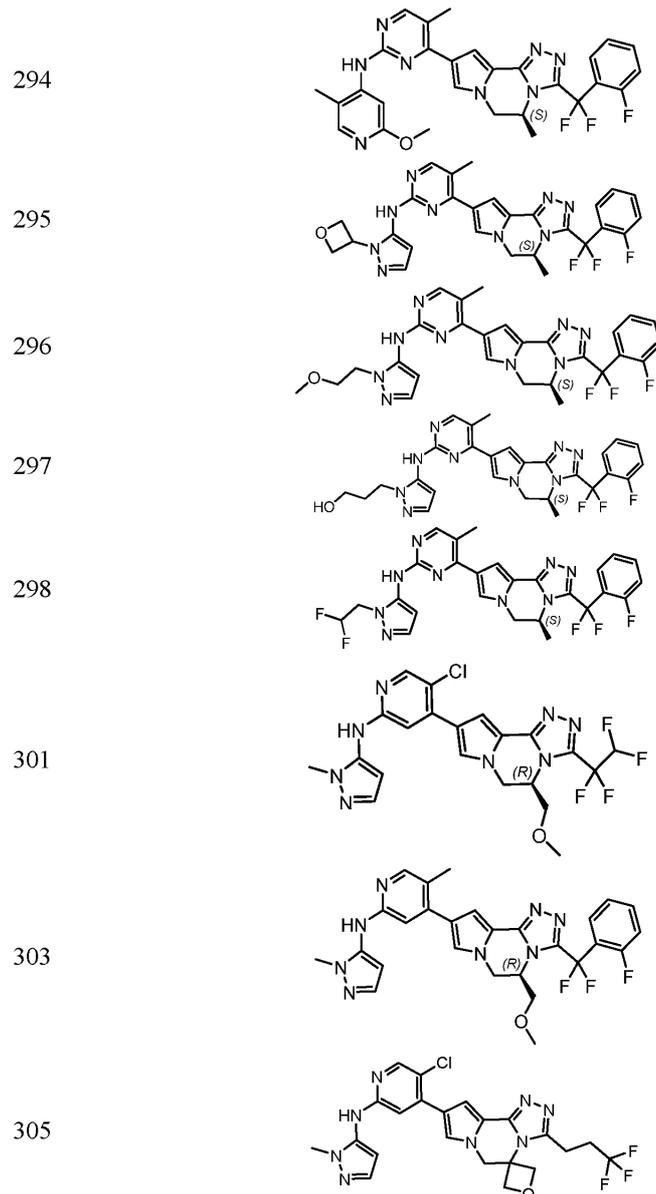


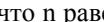
292



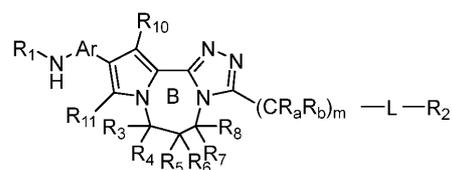
293





29. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что n равен 1,  представляет собой простую связь, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкоксила; где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси и C_{1-6} алкоксила; или любые два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют 9-12-членное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатома в кольце, выбранных из N, O или S; причем указанное спироциклическое, конденсированное или мостиковое кольцо необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, amino, C_{1-6} алкила и -CN.

30. Соединение формулы (I) по п.29 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-3)



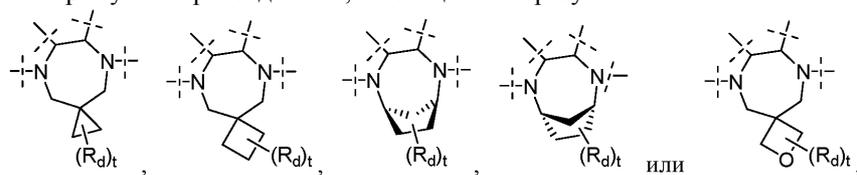
(I-3)

где R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила; причем каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

Ar представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила, причем каждый из указанного насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и оксо;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкоксила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси и C_{1-6} алкоксила; или любые два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют



R_d представляет собой галоген, t равен 0, 1, 2 или 3;

R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила; m равен 0, 1 или 2;

R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси или C_{1-6} алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C_{3-6} циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH, O или S;

указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и

остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом.

31. Соединение формулы (I) по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающиеся тем, что

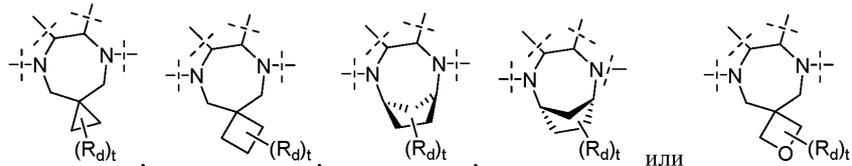
R_1 выбран из C_{1-6} алкила, $-(C_{1-6}алкил)-ОН$, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, насыщенного моноциклического 3-8-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S, и гетероарила; причем каждый из указанного C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла и гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкоксила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия;

Ar представляет собой гетероарил, причем указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, при этом 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом; при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $-CN$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C_{1-6} алкоксила и C_{1-6} галогеналкила;

R_2 выбран из $-CN$, C_{1-6} галогеналкила, насыщенного моноциклического C_{3-8} циклоалкила, фенила или гетероарила, при этом указанный гетероарил представляет собой моноциклический ароматический угле-

водородный радикал, содержащий 5 или 6 атомов в кольце, причем 1, 2 или 3 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, или бициклический ароматический углеводородный радикал, содержащий 8, 9 или 10 атомов в кольце, причем 1, 2, 3 или 4 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод, при этом по меньшей мере одно из колец является ароматическим, и если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы S и O расположены не по соседству друг с другом; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C₃₋₈циклоалкила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеналкила;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкоксила; где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из гидрокси и C₁₋₆алкоксила; или любые два из R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют



R_d представляет собой галоген, t равен 0, 1, 2 или 3;

R₁₀ и R₁₁ независимо выбраны из водорода, галогена и C₁₋₆алкила;

m равен 0, 1 или 2;

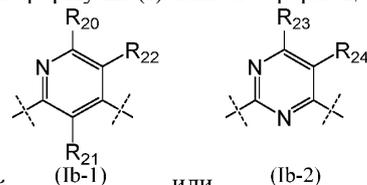
R_a и R_b независимо выбраны из водорода, галогена, гидрокси и C₁₋₆алкила; или R_a и R_b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный моноциклический C₃₋₆циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, где указанный 3-6-членный гетероцикл представляет собой насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-6 атомов в кольце, причем 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатомы кольца, независимо выбранные из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод; при этом каждый из указанного насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена;

L отсутствует, или L представляет собой NH или O.

32. Соединение формулы (I) по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающиеся тем, что R₁ выбран из: (1) C₁₋₆алкила, (2) -(C₁₋₆алкил)-OH, (3) насыщенного моноциклического C₃₋₈циклоалкила, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₆алкоксила, (4) насыщенного моноциклического 6-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранных из N, O и S, и (5) гетероарила, выбранного из пиразолила, пиридила и изоксазолила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆алкоксила, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия.

33. Соединение формулы (I) по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающиеся тем, что R₁ представляет собой гетероарил, выбранный из пиридила и пиримидинила; где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила.

34. Соединение формулы (I) по п.33 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически



приемлемой соли, отличающиеся тем, что R₁ представляет собой $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ или $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2$, где R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃ и R₂₄ независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C₁₋₆алкила, необязательно замещенного одним или более атомами дейтерия, C₁₋₆алкоксила и C₁₋₆галогеналкила.

35. Соединение формулы (I) по п.30 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольваты, рацемические смеси, энантиомеры или диастереомеры соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, отличающиеся тем, что R₂ выбран из: (1) -CN, (2) C₁₋₆галогеналкила, (3) насыщенного моноциклического C₃₋₈циклоалкила, который необязательно замещен одним или более заместителями,

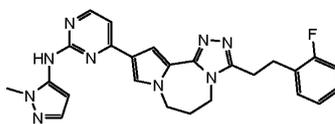
выбранными из C₁₋₆галогеналкила, (4) фенила, который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и -CN, и (5) гетероарила, выбранного из 1,2,5-оксадиазолила, индолинла, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинла, пиразолила, индазолила и пирролила, где каждый указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN и C₁₋₆алкила.

36. Соединение формулы (I) по п.29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из:

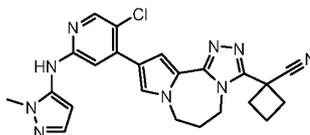
Соединение

Структура

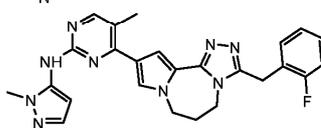
1



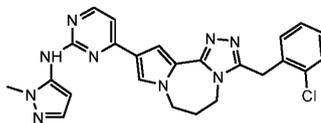
4



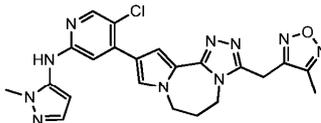
6



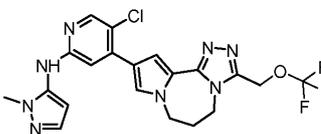
8



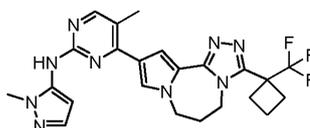
10



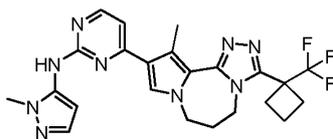
11



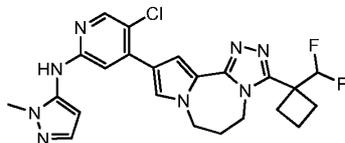
12



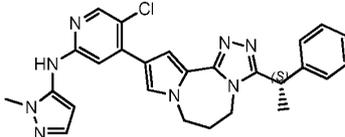
13



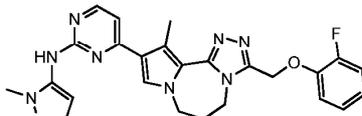
14



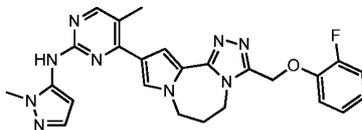
15



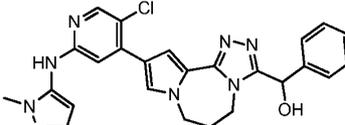
16



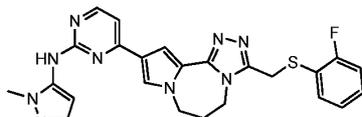
17



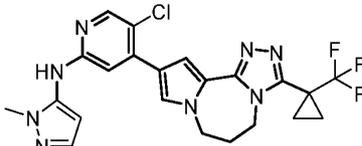
18



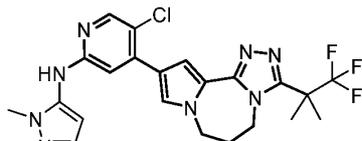
19



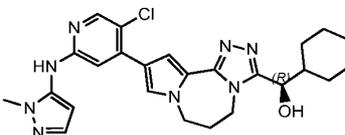
21



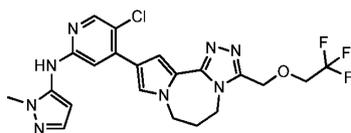
22



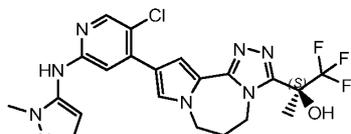
24



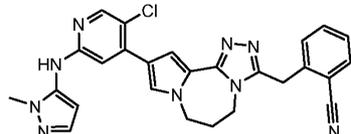
25



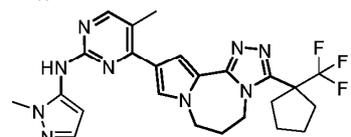
26



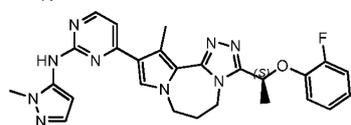
27



28



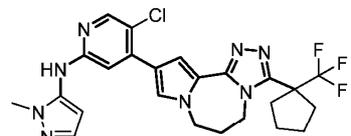
29



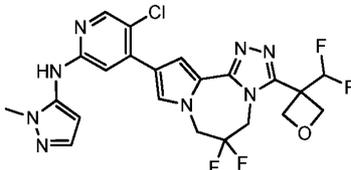
30



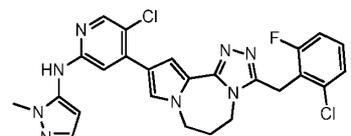
31



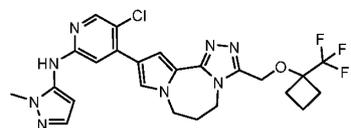
32



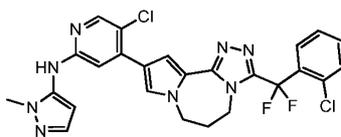
33



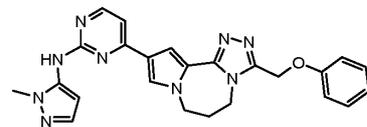
34



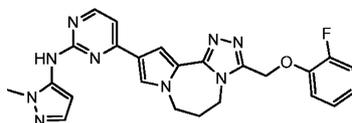
35



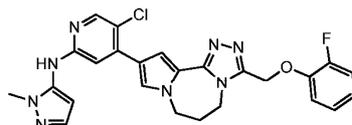
36



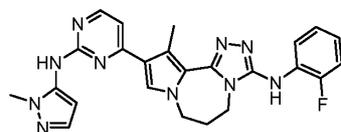
37



38



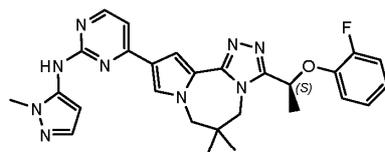
42



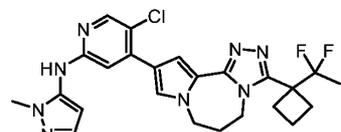
43



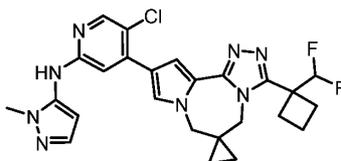
44



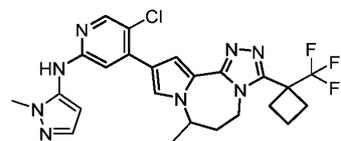
49



51



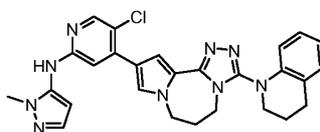
52



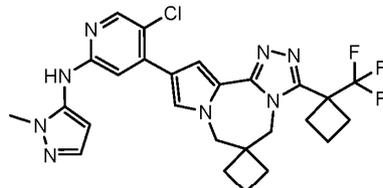
53



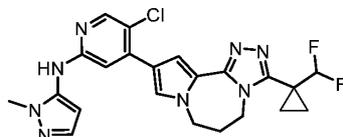
54



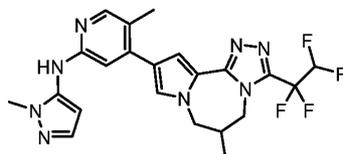
55



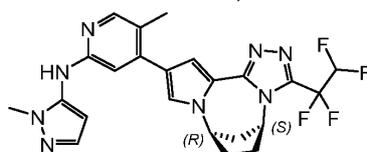
59



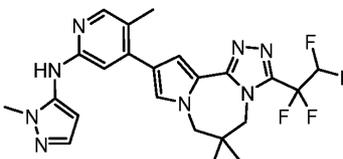
60



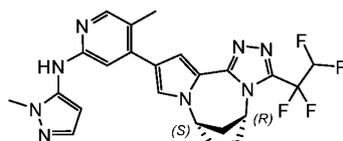
65



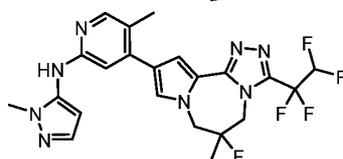
66



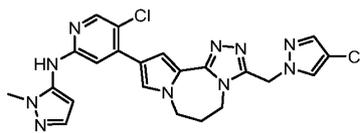
67



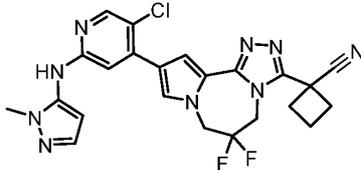
72



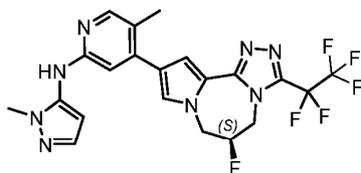
73



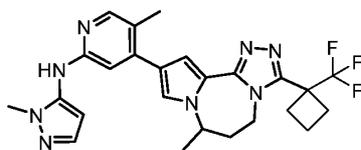
74



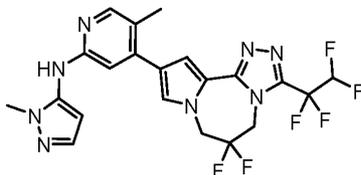
75



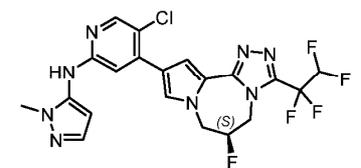
77



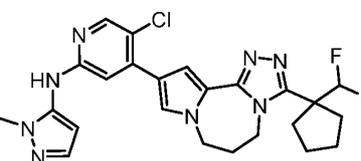
78



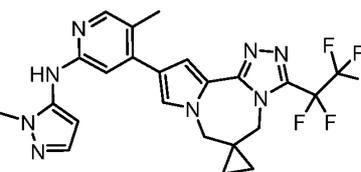
80



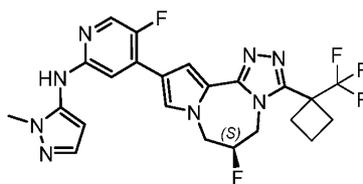
81



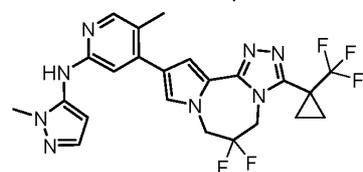
84



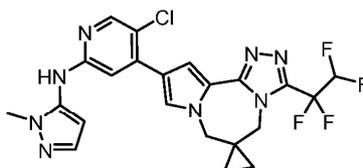
85



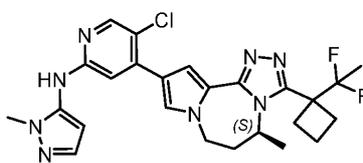
87



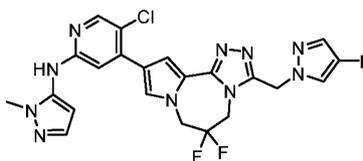
93



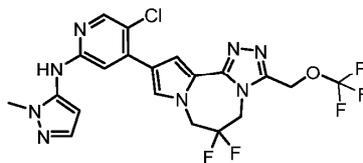
105



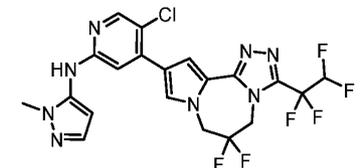
106



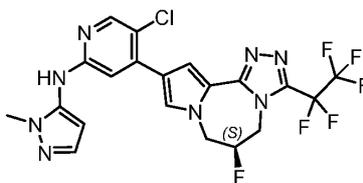
107



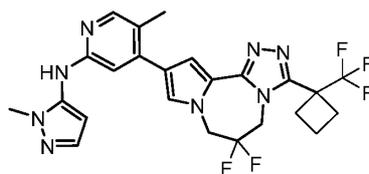
113



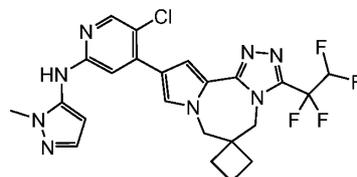
115



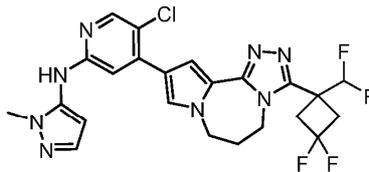
117



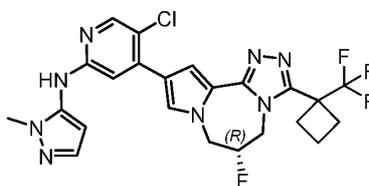
119



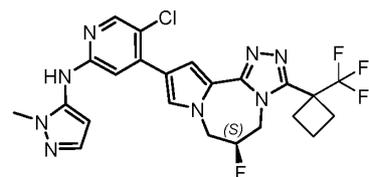
120



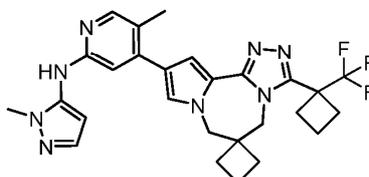
122



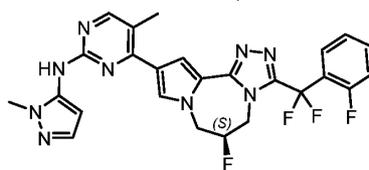
123



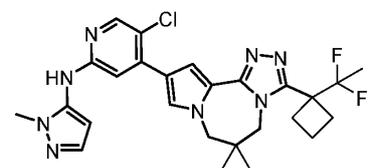
129



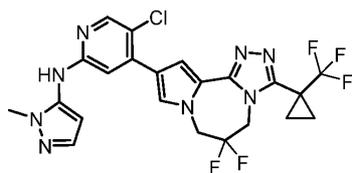
132



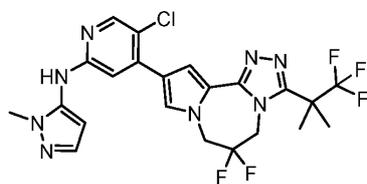
136



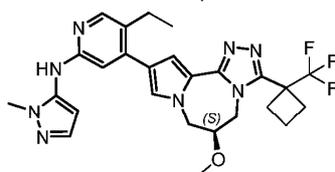
140



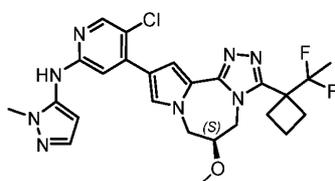
146



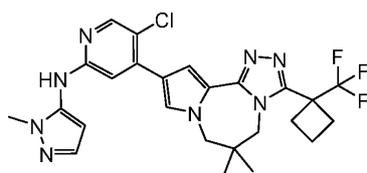
147



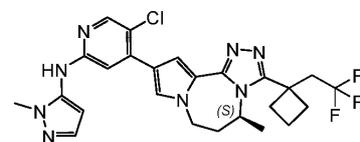
155



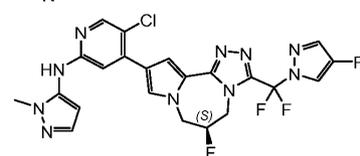
159



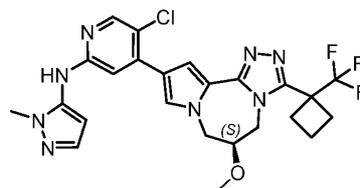
160



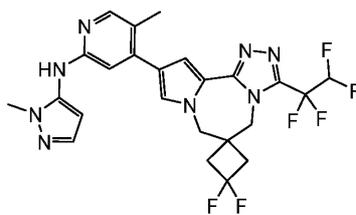
162



165



168



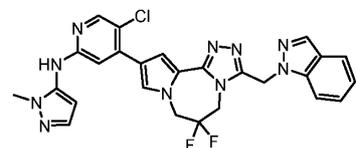
169



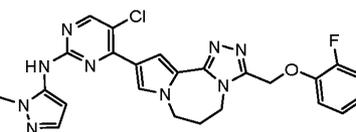
171



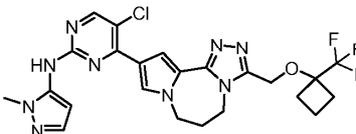
199



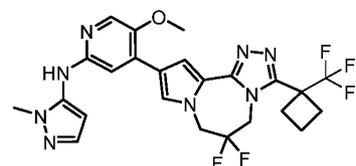
211



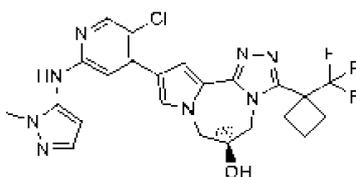
213



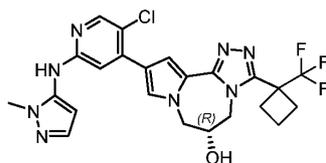
214



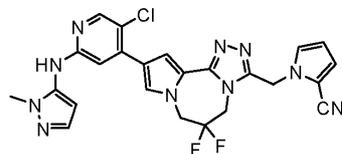
215



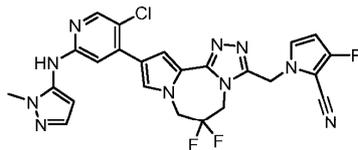
216



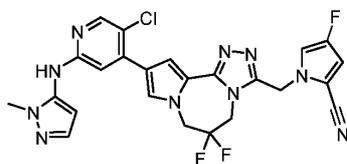
217



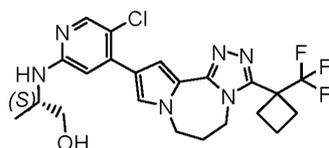
218



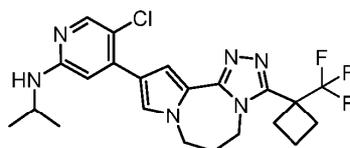
219



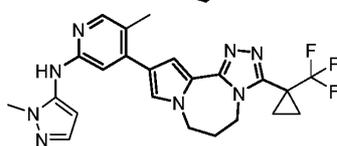
229



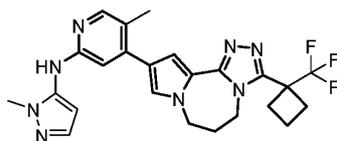
230



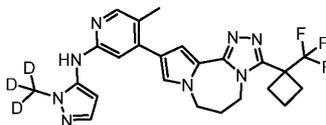
233



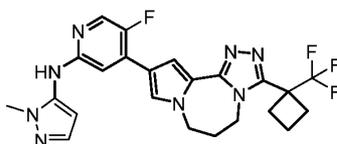
237



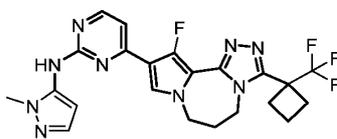
240



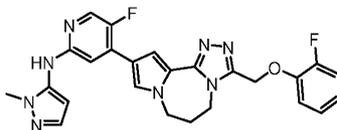
241



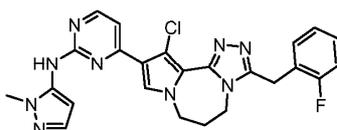
243



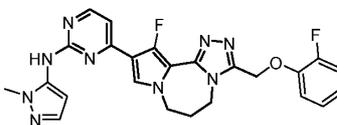
244



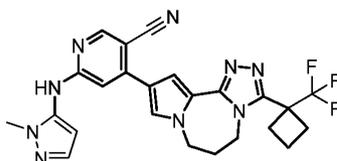
245



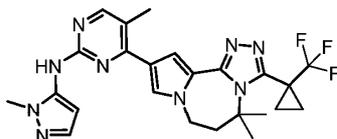
246



248



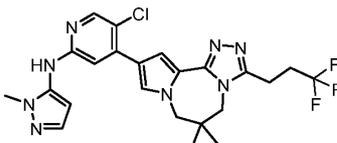
251



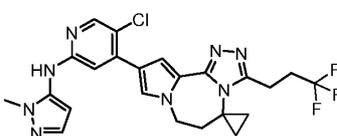
252



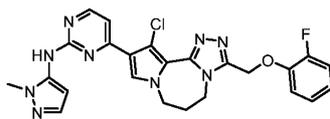
254



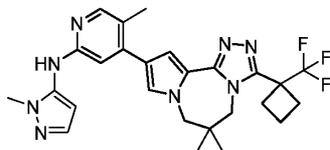
255



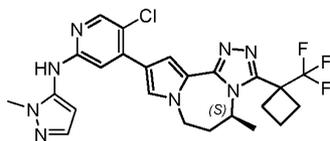
257



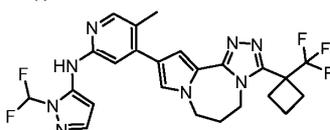
258



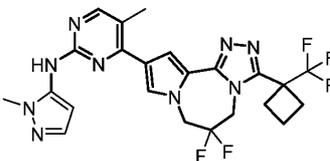
262



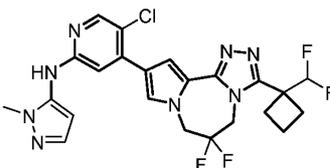
263



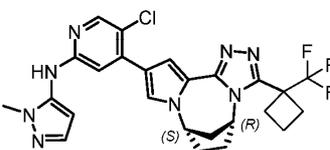
264



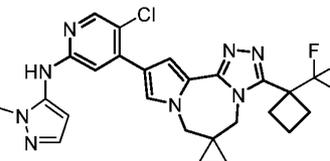
266



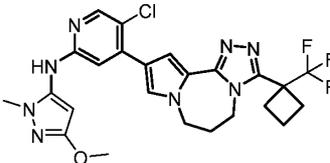
267



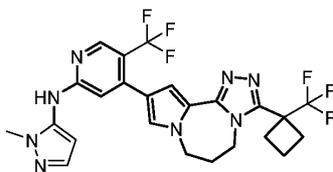
268



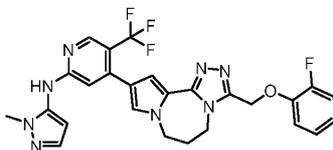
269



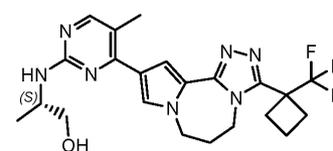
271



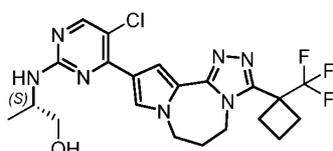
272



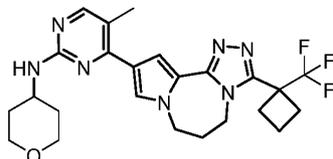
275



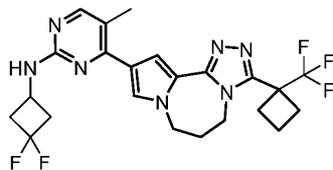
276



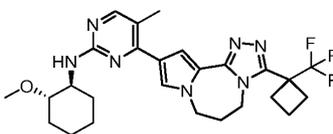
277



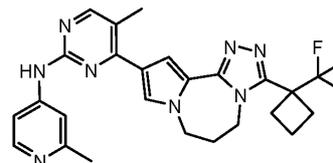
278



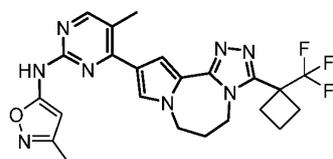
279



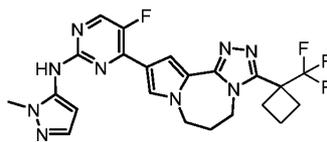
281



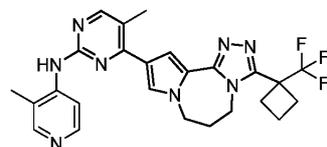
284



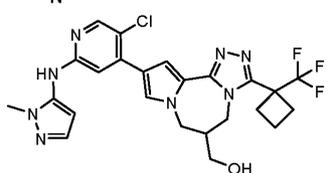
285



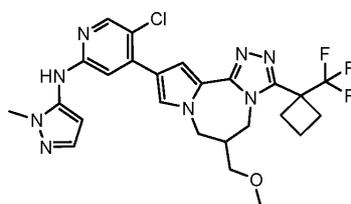
286



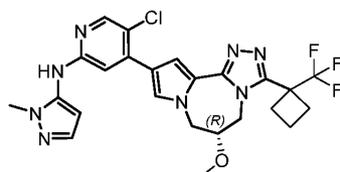
299



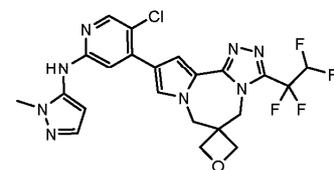
300



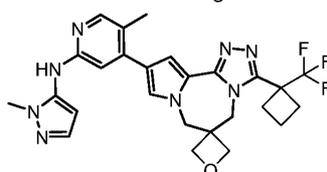
302



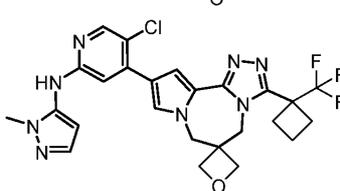
304



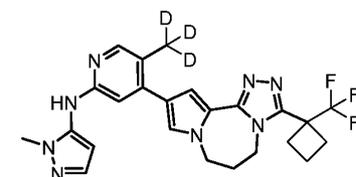
306



307



322



37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

38. Способ *in vivo* или *in vitro* ингибирования активности киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), включающий приведение эффективного количества соединения по любому из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемой соли в контакт с ERK.

39. Применение соединения по любому из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию ERK.

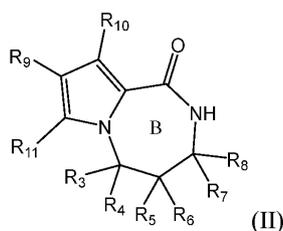
40. Применение по п.39, отличающееся тем, что указанное лекарственное средство применяют для

лечения рака или аутоиммунного заболевания.

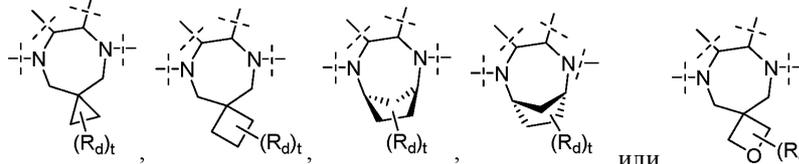
41. Применение по п.40, отличающееся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой солидную опухоль или гематологическое злокачественное образование, такое как лейкоз, лимфома, колоректальный рак, меланома, глиома, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, такой как папиллярный рак щитовидной железы, или рак яичника.

42. Способ лечения или предотвращения заболевания, восприимчивого к ингибированию киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-38 или его фармацевтически приемлемой соли.

43. Соединение формулы (II):



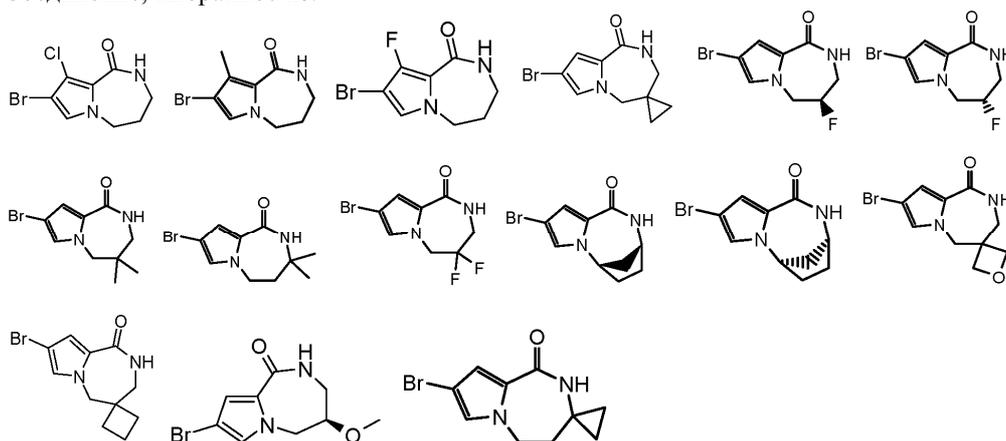
или его рацемические смеси или энантиомеры, где R_9 представляет собой уходящую группу; R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила или C_{1-6} галогеналкила; или любые два из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и кольцом В образуют



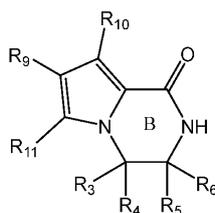
или R_d представляет собой галоген, t равен 0; при условии, что если R_{10} и R_{11} оба представляют собой водород, то не все R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 представляют собой водород, и если один из R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 представляет собой метил, то не все из оставшихся заместителей представляют собой водород;

где указанная уходящая группа выбрана из галогена, C_{1-6} алкоксила и сульфилокси, и указанный сульфилокси выбран из C_{1-6} алкилсульфилокси, трифторметансульфилокси, *p*-толуолсульфилокси и *p*-нитрофенилсульфилокси.

44. Соединение, выбранное из:



45. Соединение формулы (III):



(III)

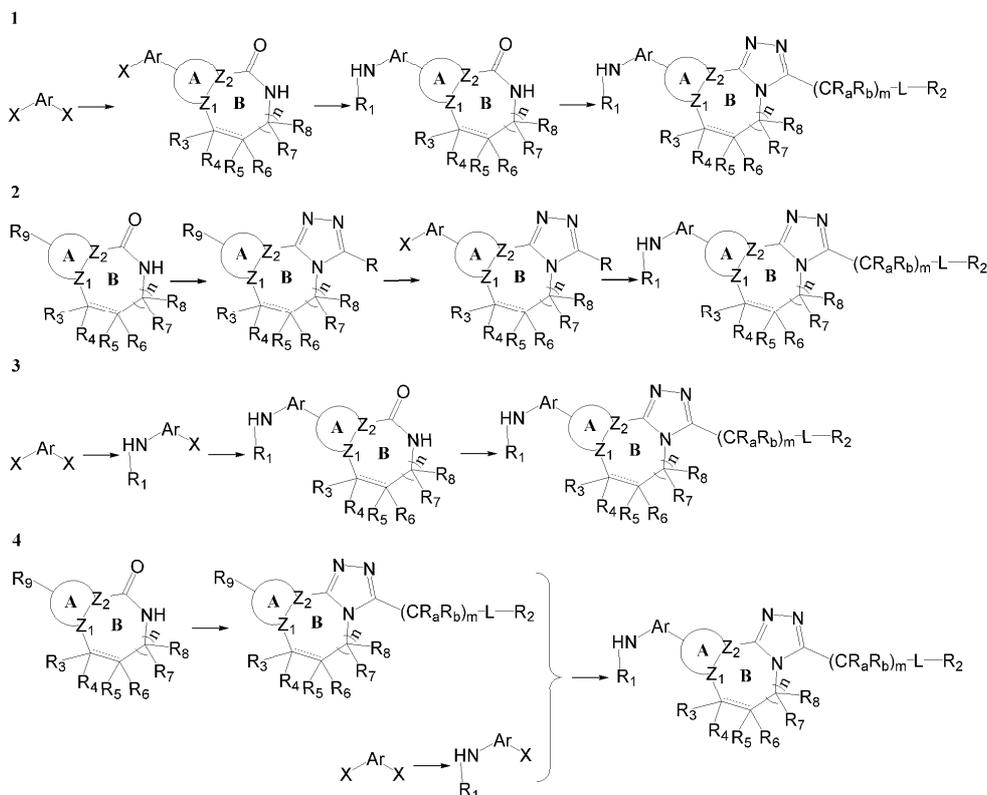
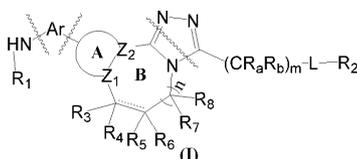
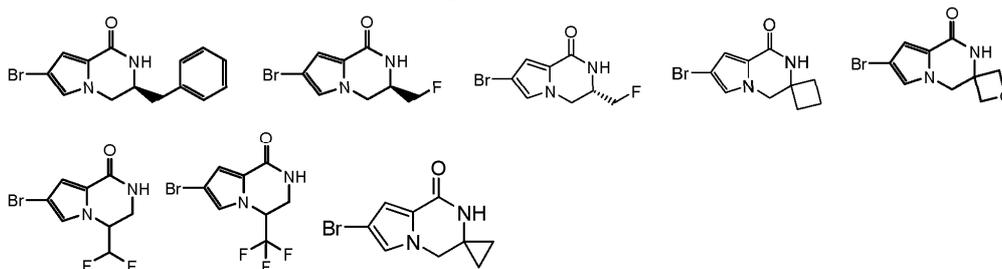
или его рацемические смеси или энантиомеры, где

R_9 представляет собой уходящую группу; R_{10} и R_{11} независимо выбраны из водорода;

R_3 , R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, C_{1-6} галогеналкила или C_{1-6} алкила, необязательно замещенного фенилом; или любая пара из R_3 и R_4 или R_5 и R_6 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют насыщенный C_{3-6} циклоалкил или насыщенный 3-4-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S, и тем самым вместе с кольцом B образуют спироциклическое кольцо; при условии, что не все R_3 , R_4 , R_5 и R_6 представляют собой водород, и если один или два из R_3 , R_4 , R_5 и R_6 представляют собой C_{1-6} алкил, то не все остальные заместители представляют собой водород;

где указанная уходящая группа выбрана из галогена, C_{1-6} алкоксила и сульфилокси, и указанный сульфилокси выбран из C_{1-6} алкилсульфилокси, трифторметансульфилокси, п-толуолсульфилокси и п-нитрофенилсульфилокси.

46. Соединение формулы (III) по п.45, выбранное из:



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2