

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490523 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.11

(22) Дата подачи заявки
2022.08.29

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩЕГО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110995982.2; 202111334040.6;
202111663528.3

(32) 2021.08.27; 2021.11.11; 2021.12.31

(33) CN

(86) PCT/CN2022/115479

(87) WO 2023/025320 2023.03.02

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ХАНСОХ БИОМЕДИКАЛ
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХАНСОХ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

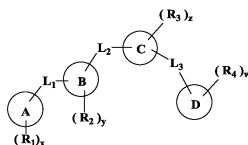
(72) Изобретатель:

Гао Пэн, Сю Вэньхуа, Сунь
Гуанцзюнь, Чэн Фэнчан, Юй Вэньшэн
(CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Описаны ингибитор на основе азотсодержащего гетероциклического производного, и способ его получения, и его применение. Описаны соединение, представленное общей формулой (I), способ его получения и его применение в качестве ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для лечения рака.



A1

202490523

202490523

A1

ИНГИБИТОР НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩЕГО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к области биомедицины и конкретно относится к ингибитору на основе азотсодержащего гетероциклического производного, и способу его получения, и его применению.

Предшествующий уровень техники

10 EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) является членом семейства ErbB трансмембранных рецепторных тирозинкиназ, который активируется путем связывания со своим лигандом, представляющим собой эпидермальный фактор роста (EGF) или трансформирующий фактор роста α (TGF α). Активированный EGFR образует гомодимеры на клеточной мембране или
15 образует гетеродимеры с другими рецепторами семейства (такими как ErbB-2, ErbB-3 или ErbB-4), что приводит к фосфорилированию ключевых тирозиновых остатков в EGFR-содержащих клетках и активации расположенных ниже в каскаде внутриклеточных сигнальных путей, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, выживаемости и антиапоптотической активности. Активирующие
20 мутации, сверхэкспрессия или амплификация гена EGFR могут приводить к чрезмерной активации EGFR, ускорять трансформацию клеток в опухолевые клетки и играть важную роль в пролиферации, инвазии, метастазировании и ангиогенезе опухолевых клеток. Он представляет собой важную мишень для разработки противораковых лекарственных средств, особенно лекарственных
25 средств для лечения рака легкого.

Низкомолекулярные ингибиторы EGFR первого поколения, включая гефитиниб (иресса) и эрлотиниб (тарцева), показали хорошую эффективность в лечении рака легкого и нашли применение в качестве лекарственных средств первой линии для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с EGFR-активирующими мутациями (в том числе L858R и delE746_A750). Однако через 10-
30 12 месяцев лечения низкомолекулярными ингибиторами EGFR первого поколения почти у всех пациентов с NSCLC развивается резистентность к низкомолекулярным ингибиторам первого поколения, и согласно механизму резистентности в более чем половине случаев это происходит вследствие вторичной мутации T790M в аминокислотном остатке супрессора, кодируемого
35 геном-привратником EGFR,.

Осимертиниб (AZD9291) представляет собой тирозинкиназный ингибитор (TKI) EGFR третьего поколения, который характеризуется высокой частотой ответа и хорошим терапевтическим действием в отношении лекарственной устойчивости, обусловленной мутацией T790M в EGFR. Он получил ускоренную регистрацию в
5 Управлении по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США в ноябре 2015 года и является клинически эффективным в лечении пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, характеризующимся обуславливающей лекарственную устойчивость мутацией T790M в EGFR. Хотя с применением осимертиниба был достигнут значительный
10 успех в клиническом лечении немелкоклеточного рака легкого с мутацией T790M в EGFR, у пациентов все еще неизбежно развивается лекарственная устойчивость после 9-14 месяцев лечения. В исследованиях было показано, что до 20%-40% включительно пациентов имеют лекарственную устойчивость вследствие мутации C797S в EGFR. Мутация C797S в EGFR означает замену цистеина в положении
15 797 на серин, что приводит к неспособности осимертиниба образовывать ковалентную связь с белком EGFR, обуславливая таким образом лекарственную устойчивость. В настоящее время не существует эффективных клинических ингибиторов, направленно действующих на обуславливающую лекарственную устойчивость мутацию C797S в EGFR. Следовательно, существует острая
20 необходимость в разработке новых высокоактивных ингибиторов EGFR для решения проблемы лекарственной устойчивости, обусловленной мутацией C797S в EGFR.

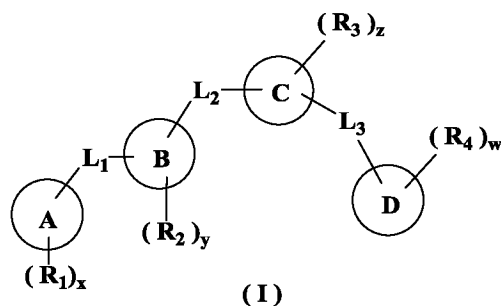
Компания Novartis опубликовала сообщение о соединении EAI0450, аллостерическом ингибиторе EGFR, направленно действующем на
25 обуславливающую лекарственную устойчивость мутацию C797S в EGFR. При объединении с моноклональными антителами к EGFR, такими как цетуксимаб, продемонстрированы хорошие противоопухолевые эффекты в фармакодинамической модели *in vivo* на мышях с мутациями L858R/T790M/C797S. Однако, в качестве отдельного лекарственного средства данное соединение не
30 эффективно и не способно подавлять обуславливающую лекарственную устойчивость мутацию C797S в EGFR (в том числе delE746_A750) и не было включено в клиническое исследование. В 2017 году Ken Uchibori и др. опубликовали сообщение о том, что комбинация бригатиниба (AP26113) и моноклональных антител к EGFR (таких как цетуксимаб) может преодолевать
35 проблему лекарственной устойчивости в отношении ингибиторов EGFR третьего поколения, обусловленной мутацией C797S. В фармакодинамической модели на

мышцах PC9 (EGFR-C797S/T790M/de119) продемонстрирована хорошая противоопухолевая эффективность. Однако, в случае бригатиниба как отдельного лекарственного средства также сталкиваются с проблемой низкой активности *in vitro* и отсутствия значительной противоопухолевой активности *in vivo*, и
5 дополнительное клиническое изучение проведено не было.

Рак легкого представляет собой серьезное заболевание, которое угрожает здоровью человека, и смертность от него стоит на первом месте среди злокачественных опухолей. В Китае число случаев рака легкого увеличивается из года в год, составляя примерно 700000 новых случаев каждый год. На случаи рака
10 легкого с EGFR-активирующими мутациями в Китае приходится приблизительно 35% от всех случаев NSCLC. Благодаря применению ингибиторов EGFR первого или третьего поколения можно достичь хороших терапевтических эффектов, но на более поздних стадиях могут возникнуть новые обуславливающие лекарственную
15 устойчивость мутации. Поэтому разработка ингибиторов EGFR нового поколения без развития лекарственной устойчивости имеет огромное клиническое и коммерческое значение.

Краткое описание сущности изобретения

Целью настоящего изобретения является разработка соединения, представленного общей формулой (I), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение, представленное общей
20 формулой (I), имеет следующую структуру:



где

25 каждое кольцо из кольца A, кольца B, кольца C и кольца D независимо выбрано из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила;

каждый из L_1 , L_2 и L_3 независимо выбран из связи, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$, $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$, $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$, $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$, $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$, -
30

$(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}^-$, $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n^-}$, $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)^-$, $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}^-$, $-(CH_2)_nS(O)_m^-$, $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}^-$ или $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m^-$;

R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, дейтерированный алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены; или два R_1 соединены с расположенными между ними атомами с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_3 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

или где один R_2 и один R_4 соединены с расположенными между ними атомами с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_a выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила,

гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

каждый из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

x равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

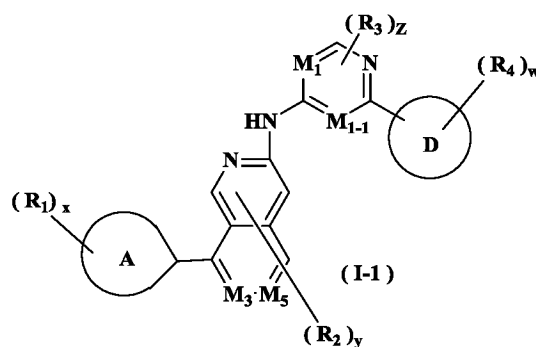
y равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

z равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и каждый из p , m , n , n_1 , n_2 , n_3 , n_4 и n_5 независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) дополнительно представлено общей формулой (I-1):



где

M_1 представляет собой N или CH;

M_{1-1} представляет собой N или CH;

M_3 представляет собой N или CH;

M_5 представляет собой N или CH;

кольцо D выбрано из гетероарила;

кольцо A выбрано из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила;

R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n_5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены; или два R_1 соединены с расположенными

между ними атомами с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

5 R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

10 R_3 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, галогеналкила, дейтерированного алкила, алкенила, алкинила, алкокси, дейтерированного алкокси, галогеналкокси или гидроксиалкила; предпочтительно атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} алкокси, дейтерированного C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси или C_{1-3} гидроксиалкила;

20 R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

25 каждый R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

x равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

y равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

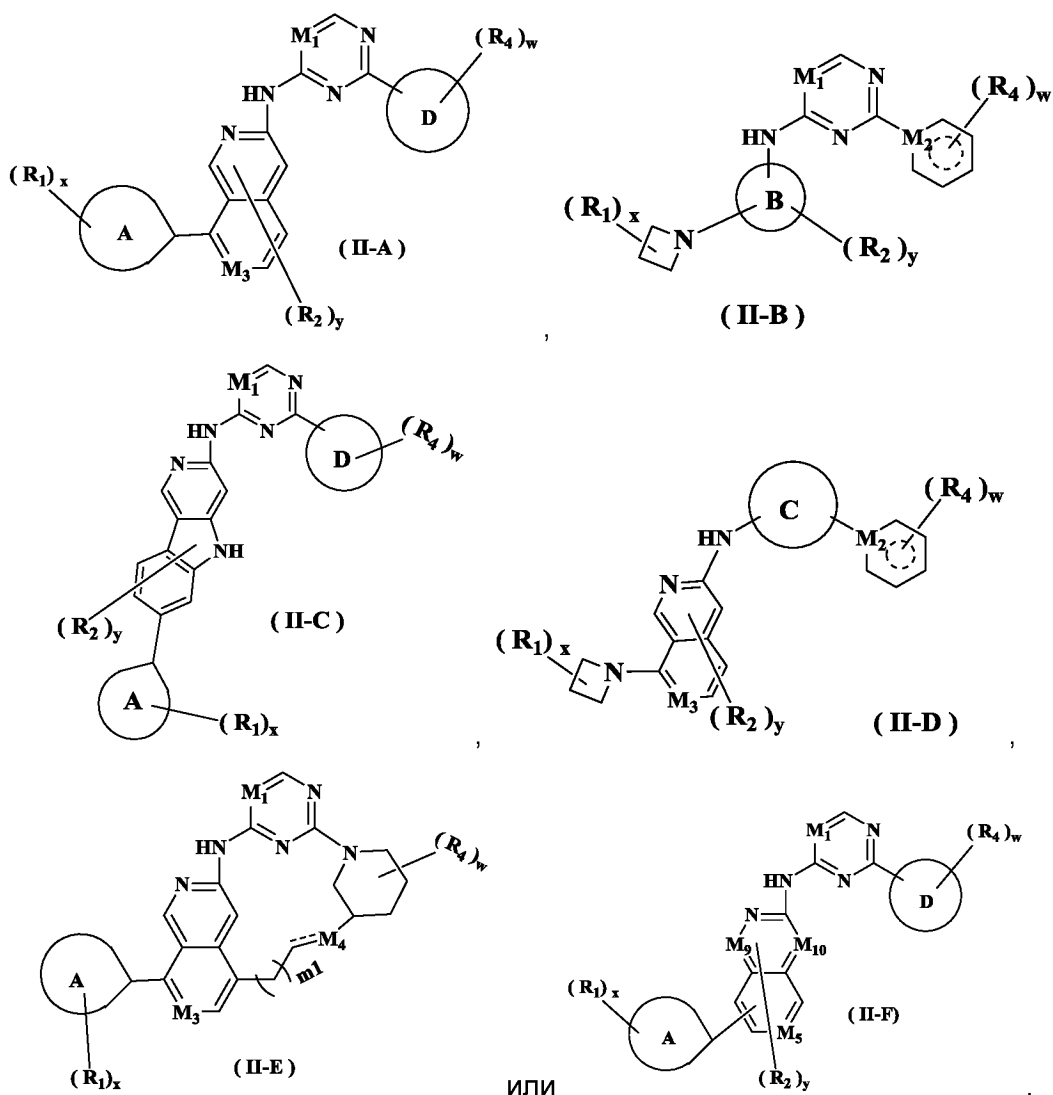
30 z равняется 0, 1, 2 или 3;

w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и каждый из p, m и n5 независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) дополнительно представлено общей формулой (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E) или (II-F):

35



где



5 представляет собой насыщенное, ненасыщенное или частично насыщенное кольцо;

 // представляет собой одинарную связь или двойную связь;

M_1 представляет собой C, N или CH;

M_2 представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

10 M_3 представляет собой N или CH;

M_4 представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

M_5 представляет собой N или CH;

M_9 представляет собой N или CH;

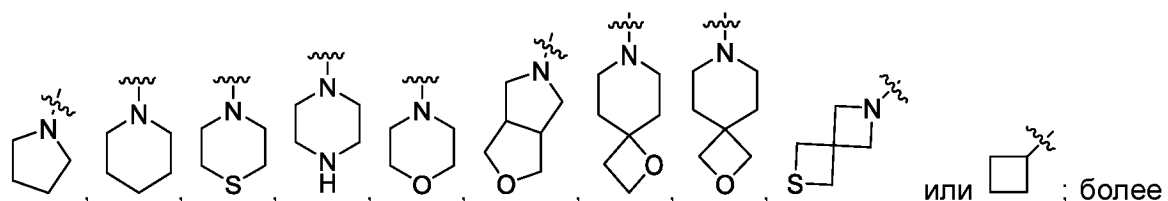
M_{10} представляет собой N или CH; и

15 m_1 равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

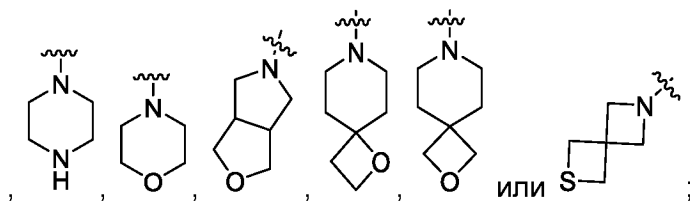
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А выбрано из C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-членного гетероарила, гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из атомов азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; или кольцо А отсутствует, L₁ и R₁ соединены напрямую;

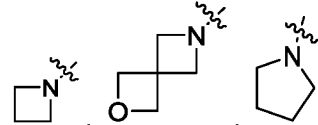
предпочтительно кольцо А выбрано из C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-членного гетероарила; при этом гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из атомов азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно кольцо А представляет собой 4-10-членный гетероциклил; более предпочтительно кольцо А представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, 7-9-членный спирогетероциклил или 8-10-членный конденсированный гетероциклил;

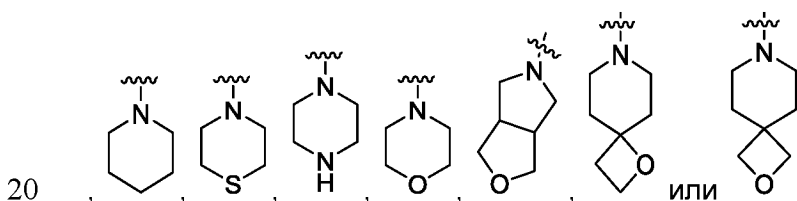
конкретно и предпочтительно кольцо А представляет собой ,

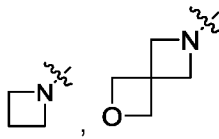


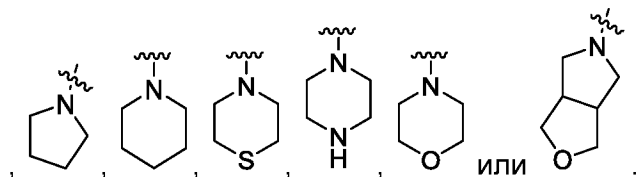
предпочтительно кольцо А представляет собой ,



также предпочтительно кольцо А представляет собой ,

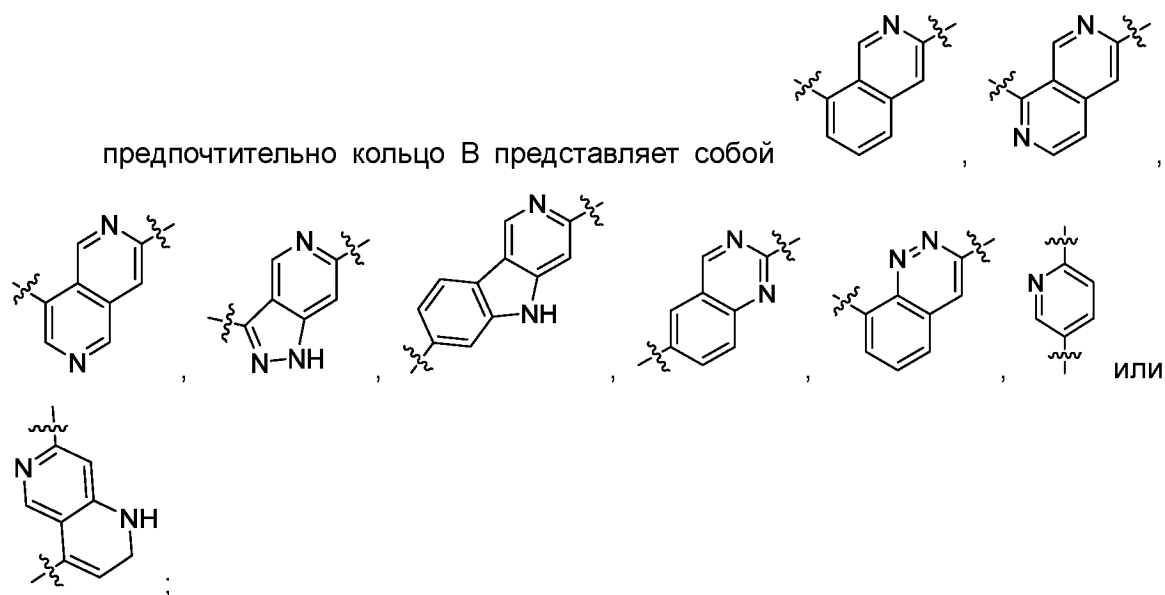


и еще более предпочтительно кольцо А представляет собой ,

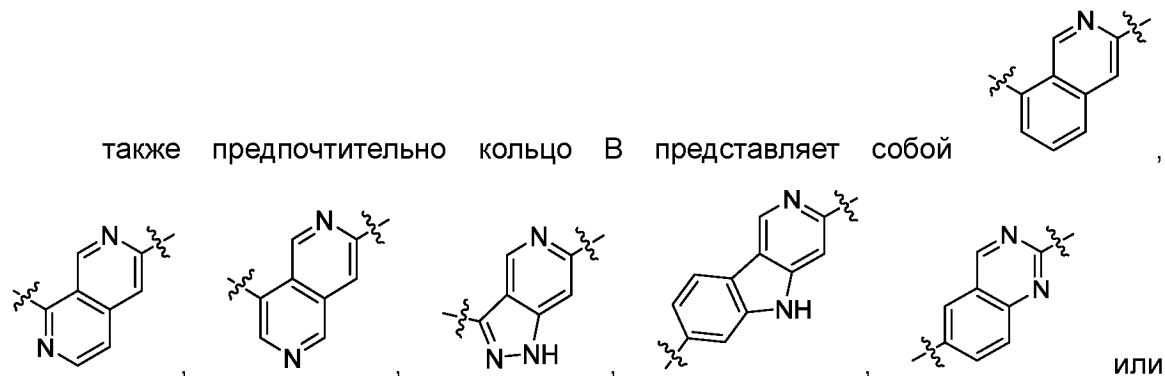


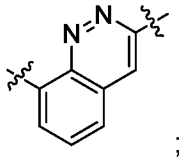
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В
 5 выбрано из C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-
 членного гетероарила; при этом гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-
 членном гетероариле независимо выбраны из атомов азота, кислорода, серы и
 фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4;
 предпочтительно 5-14-членный гетероарил и гетероарил представляют собой
 10 моноциклическое или конденсированное кольцо; предпочтительно 8-14-членный
 гетероарил;

предпочтительно кольцо В представляет собой

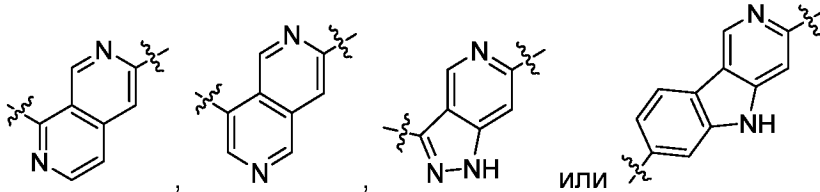
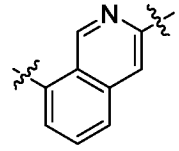


также предпочтительно кольцо В представляет собой



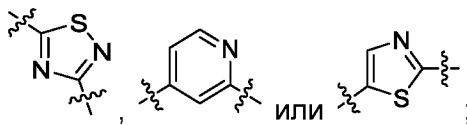
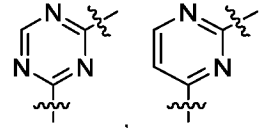


более предпочтительно кольцо В представляет собой

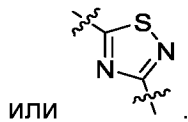
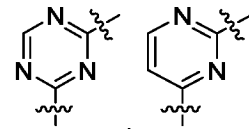


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С
5 выбрано из C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила; при этом гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из атомов азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил;

10 более предпочтительно кольцо С представляет собой



еще более предпочтительно кольцо С представляет собой



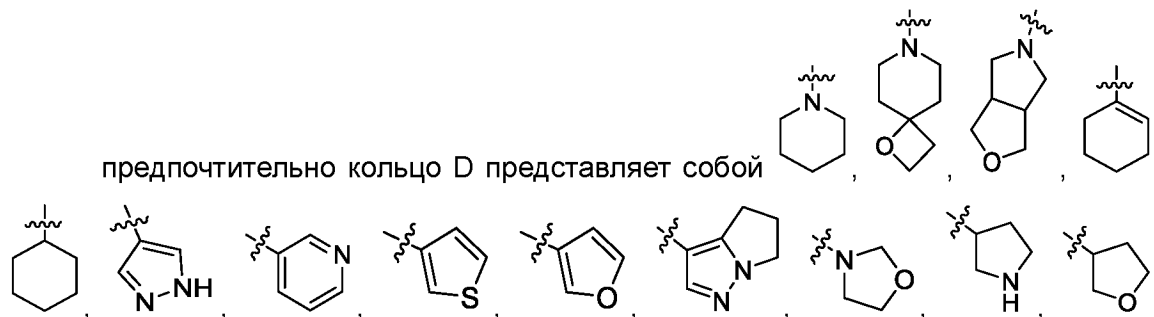
или

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо D
15 выбрано из C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила; при этом гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из атомов азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно кольцо D представляет собой C_{3-6} циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-8-членный гетероарил;
20

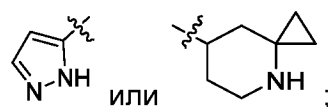
более предпочтительно кольцо D представляет собой C₃₋₆-циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил; при этом 5-8-членный гетероциклил выбран из 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 7-8-членного спирогетероциклила или 7-8-членного конденсированного гетероциклила;

5 более предпочтительно кольцо D представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 5-6-членный моноциклический гетероциклил, 7-8-членный спирогетероциклил или 7-8-членный конденсированный гетероциклил;

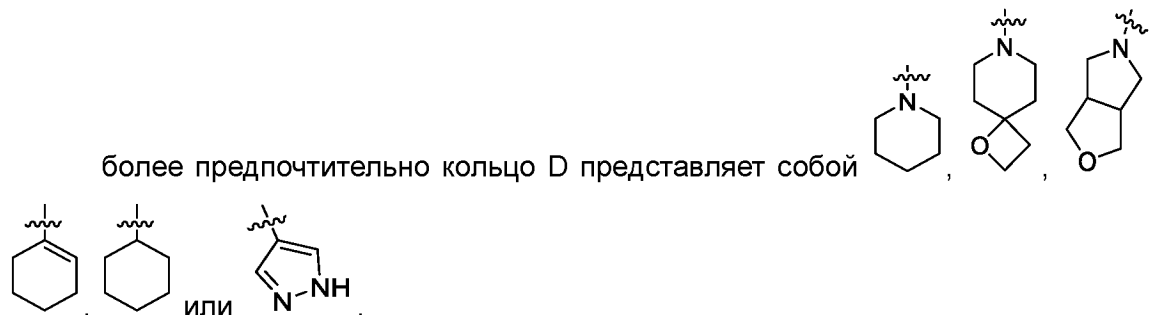
предпочтительно кольцо D представляет собой



10

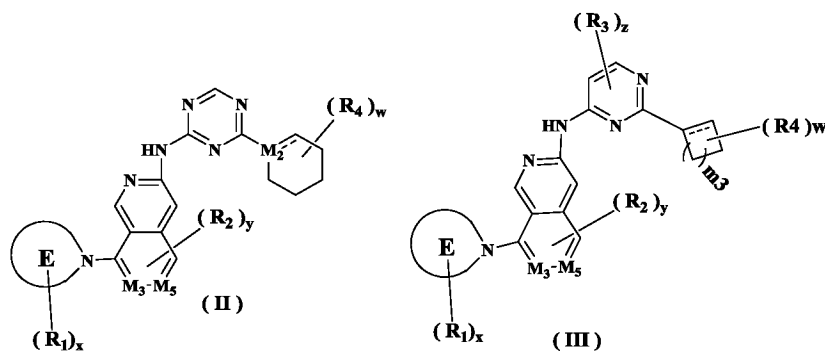


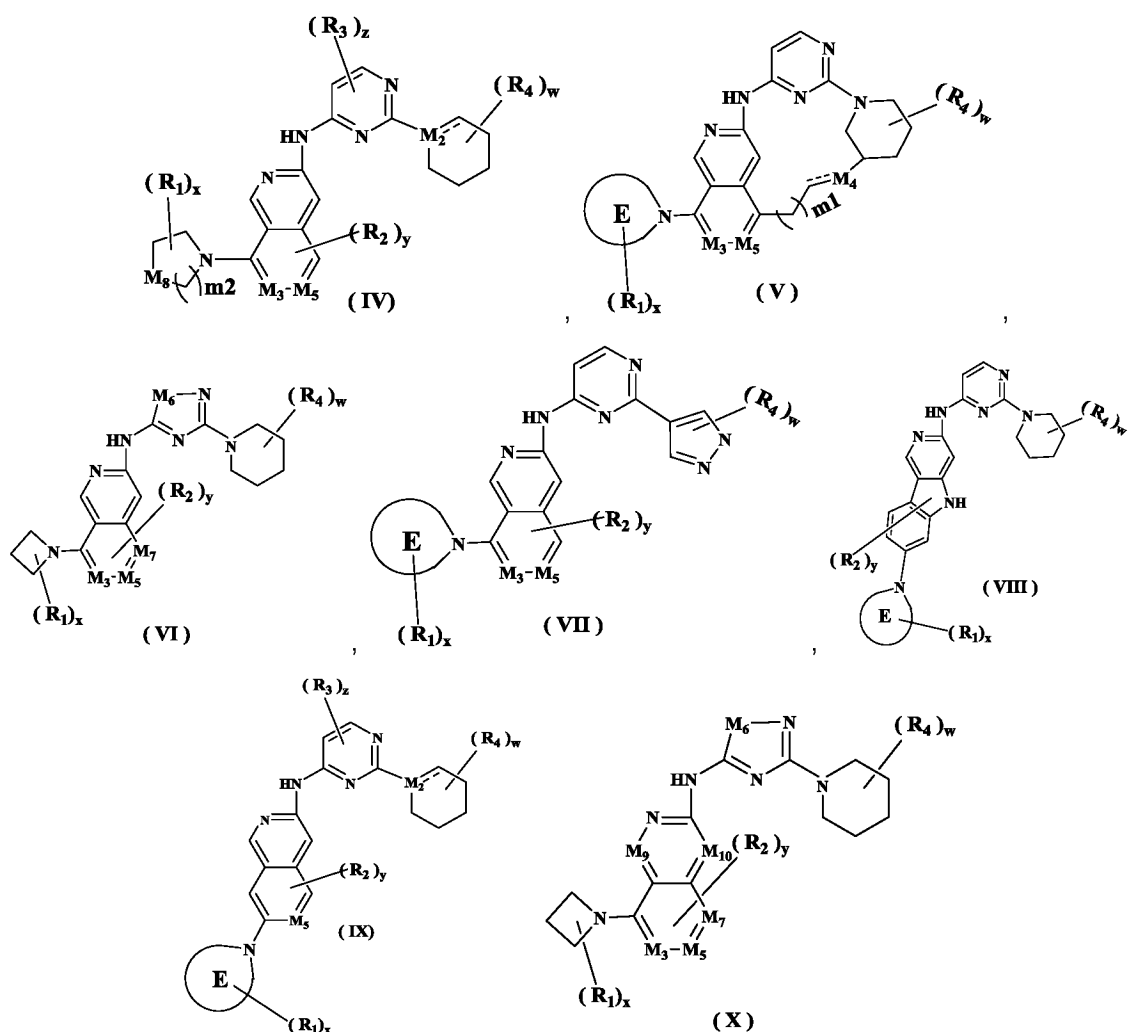
более предпочтительно кольцо D представляет собой



15

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) дополнительно представлено общей формулой (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) или (X):





где \equiv представляет собой одинарную связь или двойную связь;

5 M_1 представляет собой C, N или CH;

M_2 представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

M_3 представляет собой N или CH;

M_4 представляет собой N, NH, CH, CH_2 , O или S;

M_5 представляет собой N или CH;

10 M_6 представляет собой S или $CH=CH$;

M_7 представляет собой связь, N, NH или CH;

M_8 представляет собой NH, CH_2 , O или S;

M_9 представляет собой N или CH;

M_{10} представляет собой N или CH;

15 кольцо E представляет собой 4-10-членный гетероциклил; предпочтительно кольцо E представляет собой 4-10-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O, S или P;

m_1 равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

m_2 равняется 1, 2 или 3;

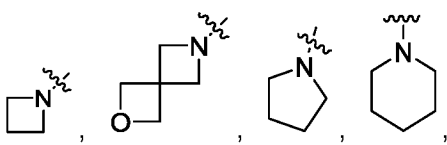
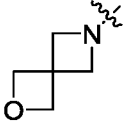
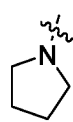
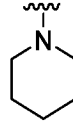
и m_3 равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

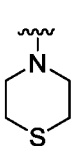
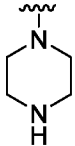
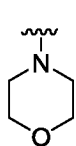
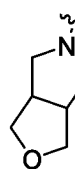
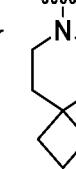
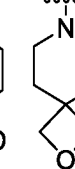
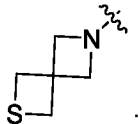
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в случае общей формулы (VI), если M_6 представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$, и M_7 представляет собой CH , то R_1 не представляет собой замещенный или незамещенный -
5 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$.

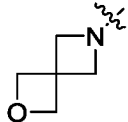
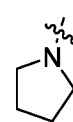
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в случае общей формулы (VI), если M_6 представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$, и M_7 представляет собой CH , то R_1 не представляет собой $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$.

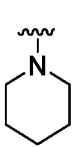
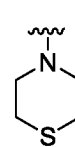
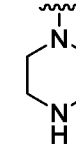
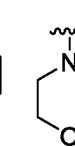
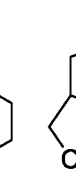
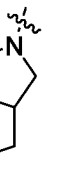
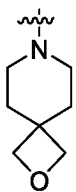
10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в случае общей формулы (VI), если M_6 представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$, и M_7 представляет собой CH , то R_1 не представляет собой $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CHCH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

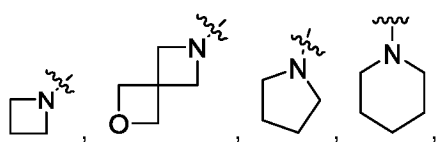
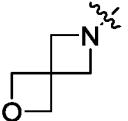
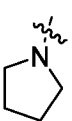
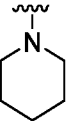
15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо E выбрано из 4-6-членного моноциклического гетероцикла, 7-9-членного спирогетероцикла или 8-10-членного конденсированного гетероцикла;

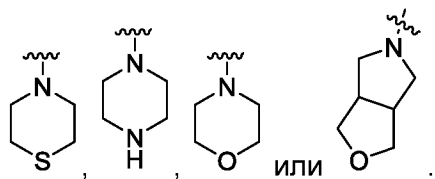
предпочтительно кольцо E представляет собой  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  или  ;

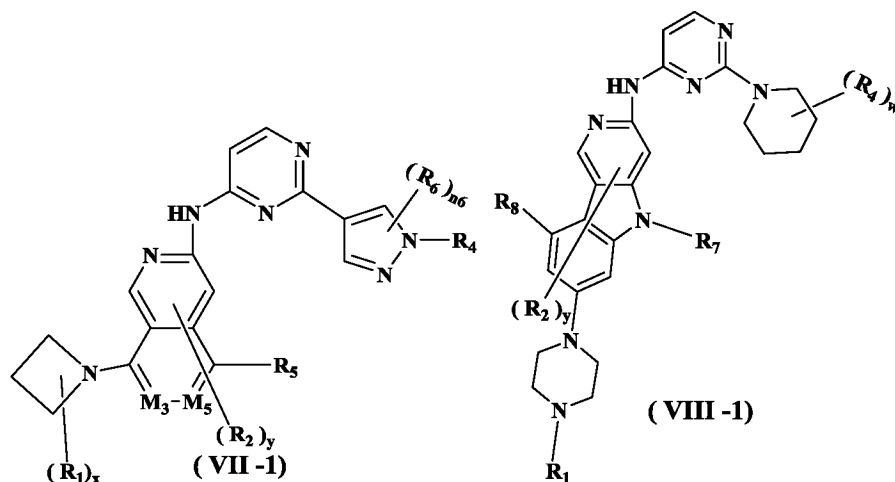
предпочтительно кольцо E представляет собой  ,  ,  ,

20  ,  ,  ,  ,  ,  или  ; и более предпочтительно

кольцо E представляет собой следующую группу:  ,  ,  ,  ,



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-1) или (VIII-1):



- 5 где R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из атома водорода, дейтерия, оксо, тии, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси или C_{1-6} гидроксиалкила; предпочтительно R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбраны из атома водорода, дейтерия, оксо, тии, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси или C_{1-6} гидроксиалкила;
- 10 и n_6 равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_5 и R_7 независимо представляют собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил, предпочтительно изопропил.

- 15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_8 представляет собой $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCHF_2CF_3$ или $-OCF_2CF_3$, предпочтительно $-OCH_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения n_6 равняется 0.

- 20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L_1 выбран из связи, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1-}$, $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1-}$, $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2-}$, $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1-}$, $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1-}$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4-}$, $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3-}$, $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc-}$, -

$(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}(\text{CR}_{bb}\text{R}_{cc})_n^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})_p\text{R}_{aa}^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m^-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_{aa}^-$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_m^-$; предпочтительно связи.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-\text{OR}_a$, $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-\text{OR}_{aa}$, $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$, $-\text{Se}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$; или два R_1 соединены с расположенными между ними атомами с образованием C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила, и при этом C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} гидроксиалкила;

предпочтительно R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-\text{OR}_a$, $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-\text{OR}_{aa}$, $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$;

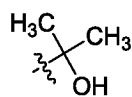
предпочтительно R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-}

3-алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₈циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

или два R₁ соединены с расположенными между ними атомами с образованием C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆гидроксиалкила.

Предпочтительно два R₁ соединены с расположенными между ними атомами с образованием C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси или C₁₋₃гидроксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁ независимо выбран из -NHS(O)₂CH₃, -NCH₃S(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂Se(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂SOCH₃, -CH₂NO₂, метила, атома водорода,



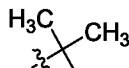
, метокси, циано, -CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH(CN)₂, -S(O)₂CH₃, оксо,

гидроксила, -CH₂COCH₃, -COCH₃, -CH₂P(O)(CH₃)₂, , , ,

или .

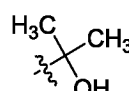
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₁

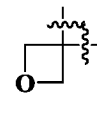
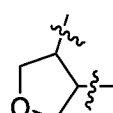
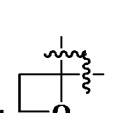
независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$,

метил, атом водорода, , метокси, циано, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{CN})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, оксо, гидроксил, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$; или два R_1 соединены с расположенными между ними атомами с образованием 3-12-членного

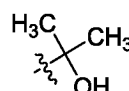
5 гетероцикла, предпочтительно ,  или .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1

независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, метил, атом водорода, , метокси, циано, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, оксо, гидроксил, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$; или два R_1 соединены с расположенными между ними

10 атомами с образованием 3-12-членного гетероцикла, предпочтительно ,  или .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_1

15 независимо представляет собой $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, метил, атом водорода, , метокси, циано, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, оксо, гидроксил, $-\text{COCH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$; или два R_1 соединены с расположенными между ними атомами с

образованием 3-12-членного гетероцикла, предпочтительно .

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L_2 выбран из связи, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкенила, замещенного или незамещенного C_{2-6} алкинила, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{n1}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{\text{aa}}(\text{CH}_2)_{n1}-$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{n2}-$, $-(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_n\text{O}(\text{CH}_2)_{n1}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{n1}-$, $-(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{n3}\text{S}(\text{CH}_2)_{n4}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{n3}-$, $-(\text{CR}_{\text{aa}}\text{R}_{\text{bb}})_{n3}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{cc}}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}(\text{CR}_{\text{bb}}\text{R}_{\text{cc}})_{n-}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})_p\text{R}_{\text{aa}}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_{\text{aa}}-$ и $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{\text{aa}}\text{S}(\text{O})_m-$; предпочтительно $-\text{NH}-$.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, амина,

гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, дейтерированный C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa}; предпочтительно R₂ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₂алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa}; более предпочтительно R₂ независимо представляет собой изопропил, циано, трифторметил или -OCH₂CF₃; также предпочтительно R₂ независимо представляет собой изопропил или -OCH₂CF₃.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₂ независимо представляет собой оксо, фтор, изопропил, циано, трифторметил, -NHCH(CH)₃ или -OCH₂CF₃.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L₃ выбран из связи, замещенного или незамещенного C₂₋₆алкенила, замещенного или незамещенного C₂₋₆алкинила, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-, -(CH₂)_nC(O)NR_{aa}(CH₂)_{n1}-, -(CH₂)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-, -(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH₂)_{n1}-, -(CH₂)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-, -(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH₂)_{n4}-, -(CH₂)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-, -(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH₂)_nNR_{cc}-, -(CH₂)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_n-, -(CH₂)_nNR_{aa}C(O)-, -(CH₂)_nP(O)_pR_{aa}-, -(CH₂)_nS(O)_m-, -(CH₂)_nS(O)_mNR_{aa}- и -(CH₂)_nNR_{aa}S(O)_m-; предпочтительно связи.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, дейтерированный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$; предпочтительно R_3 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-12} арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$; более предпочтительно R_3 представляет собой атом водорода.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_3 независимо выбран из атома водорода, метокси, метила, фтора, хлора, брома, трифторметила, циано, циклопропила или $-COCH_3$.

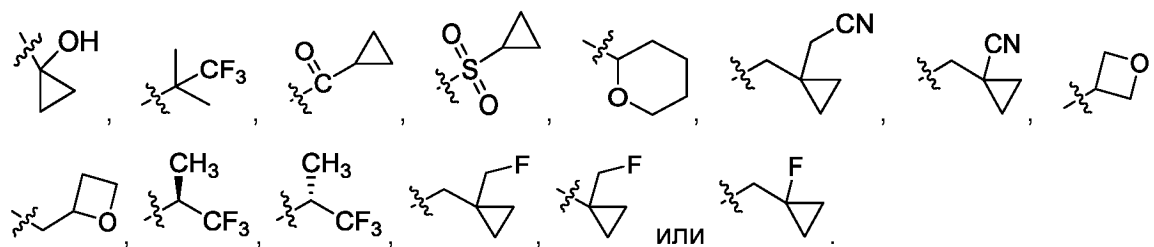
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил

возможно могут быть дополнительно замещены одним или несколькими R_{4-1} ; R_{4-1} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$; возможно, что R_{4-1} замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, дейтерированный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси и C_{1-6} гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси или C_{1-6} гидроксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-12} арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или несколькими R_{4-1} ; R_{4-1} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$; возможно, что R_{4-1} замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, дейтерированный C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси и C_{1-3} гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома

водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁-алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси или C₁₋₃гидроксиалкила.

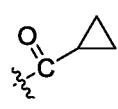
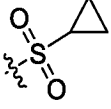
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₄ независимо представляет собой фтор, метил, гидроксил, метокси, -OCD₃, -CH₂F, -CHF₂, CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, атом водорода, -CH₂OCH₃, -CF₃, amino, оксо, -COCH₃,

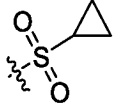


В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R₄ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, дейтерированный C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

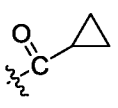
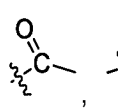
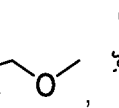
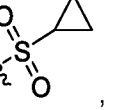
предпочтительно R₄ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероцикл, C₆₋₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C₆₋₁₀арила, 5-

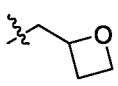
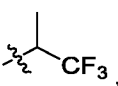
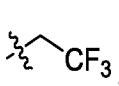
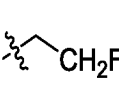
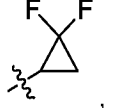
10-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$; более предпочтительно R_4 представляет собой фтор, метил, гидроксил, метокси, $-OCD_3$,

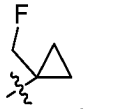
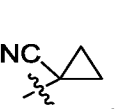
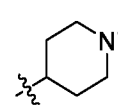
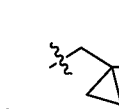
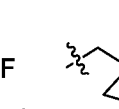
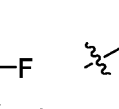
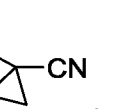
атом водорода,  или  ; также предпочтительно R_4 представляет

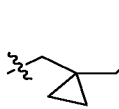
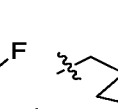
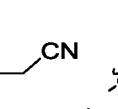
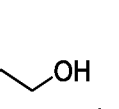
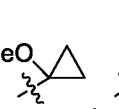
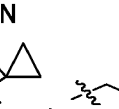
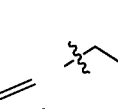
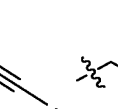
собой фтор, метил, гидроксил, метокси, $-OCD_3$, атом водорода или .

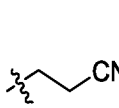
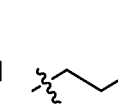
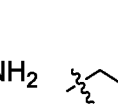
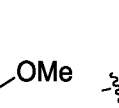
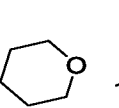
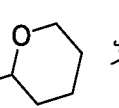
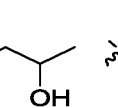
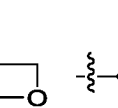
5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_4 независимо выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила, нитро,

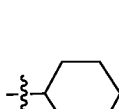
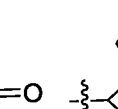
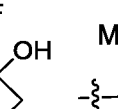
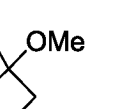
гидроксила, метокси, $-OCD_3$, атома водорода, , , , ,

циклопропила, , дифторметила, , , , ,

, , , , , , ,

10 , , , , , , , ,

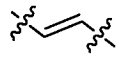
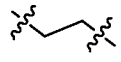
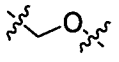
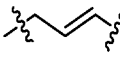
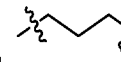
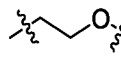
, , , , , , , ,

, ,  или .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один R_2 и один R_4 соединены с расположенными между ними атомами с образованием C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или

15 более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила,

20 дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или

5-12-членного гетероарила; предпочтительно $-R_2-R_4-$ представляет собой , , , ,  или .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил, 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила. Предпочтительно R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-12} арил, 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R_{aa} , R_{bb} и R_{cc} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил, 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила,

дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила. Предпочтительно R_{aa} и R_{bb} независимо выбраны из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом

5

амино, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил, 5-12-членный гетероарил

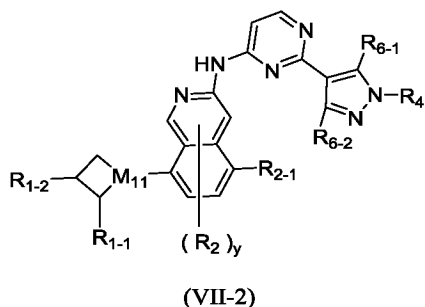
возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из

10

атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила.

15

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2):



где

M₁₁ представляет собой CH или N;

20

R₁₋₁ выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

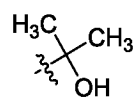
R₁₋₂ выбран из амино, гидроксила, циано, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом амино, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть

25

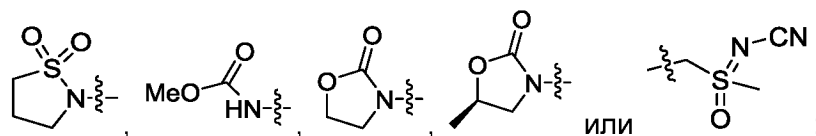
дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, -C(O)R_{ee}, -OR_{ee}, -P(O)_p(R_{ee})_{n5}, -S(O)_mR_{ee}, -S(O)₂N(R_{ee})₂ и -S(=O)(=NCN)R_{ee}; предпочтительно R₁₋₂ выбран из -NHS(O)₂CH₃, -NCH₃S(O)₂CH₃, -

30

CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂SOCH₃, -CH₂NO₂, метила, атома водорода,



, метокси, циано, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}(\text{CN})_2$, гидроксила, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$,

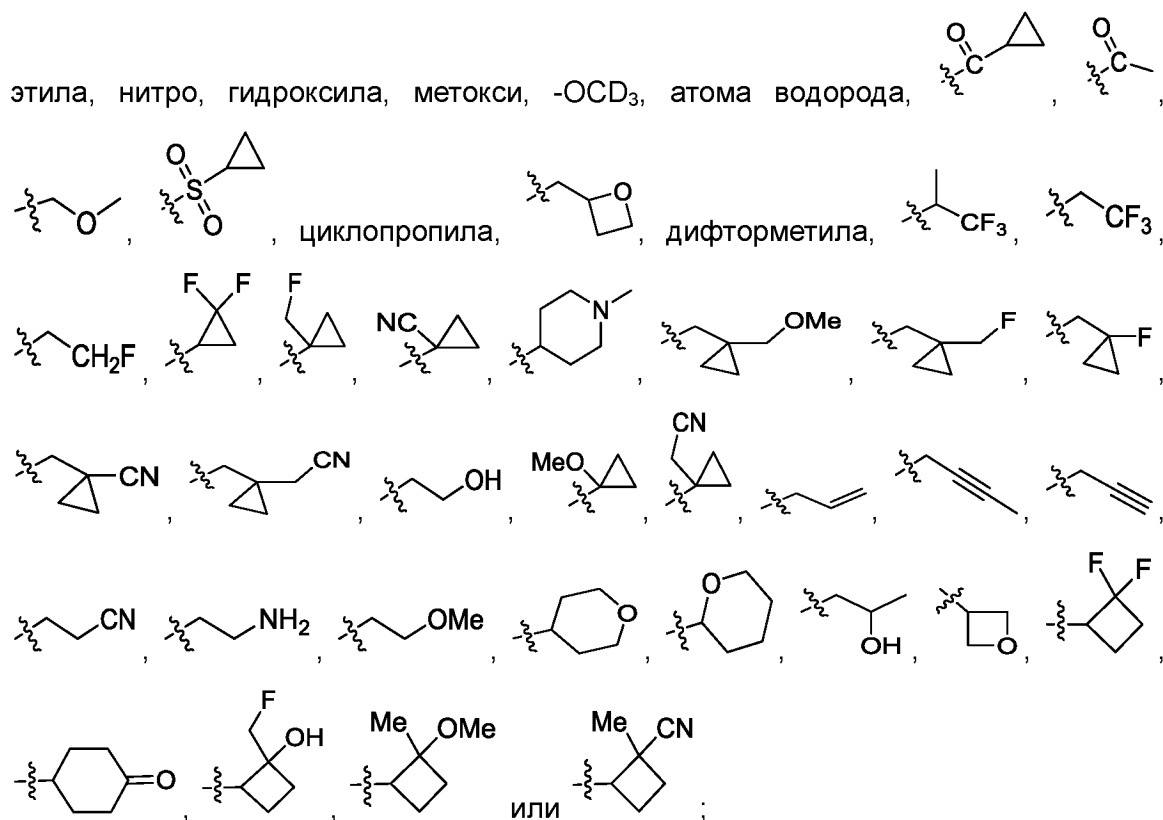


R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

5 R_{2-1} выбран из амина, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила или дейтерированного C_{1-3} алкила, и при этом амина, C_{1-3} алкил, галоген- C_{1-3} алкил и дейтерированный C_{1-3} алкил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила или дейтерированного C_{1-3} алкила;

10 R_4 выбран из галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_d$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_d$, и при этом амина, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или
15 несколькими R_{4-1} ;

R_{4-1} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или
20 5-12-членного гетероарила; возможно, что R_{4-1} замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного
25 гетероарила, и при этом амина, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, дейтерированный C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси и C_{1-3} гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси или C_{1-3} гидроксиалкила;
30 предпочтительно R_4 выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила,



R_{6-1} выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} гидроксиалкила;

- 10 R_{6-2} выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_e$ или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_e$, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{3-6} циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем
- 15 одним из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и C_{1-3} алкила;

R_d независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{1-3} галогеналкила или дейтерированного C_{1-3} алкила;

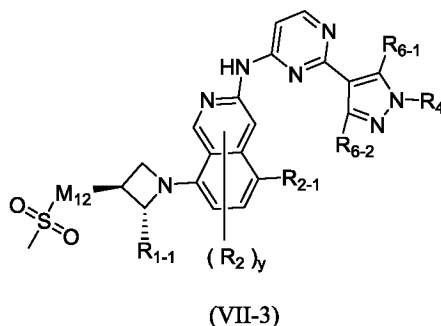
- 20 R_e независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{1-3} галогеналкила или дейтерированного C_{1-3} алкила;

R_{ee} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{1-3} галогеналкила или дейтерированного C_{1-3} алкила;

- 25 m равняется 0, 1 или 2;

- р равняется 0, 1 или 2;
 п5 равняется 0, 1 или 2;
 и у равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение
 5 дополнительно представлено общей формулой (VII-3):



где

M_{12} выбран из связи, NR_9 или $CR_{10}R_{11}$;

R_9 выбран из атома водорода, дейтерия, метила, этила, монофторметила,
 10 дифторметила или трифторметила;

R_{10} выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила,
 этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

R_{11} выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила,
 этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

15 R_{1-1} выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила,
 этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

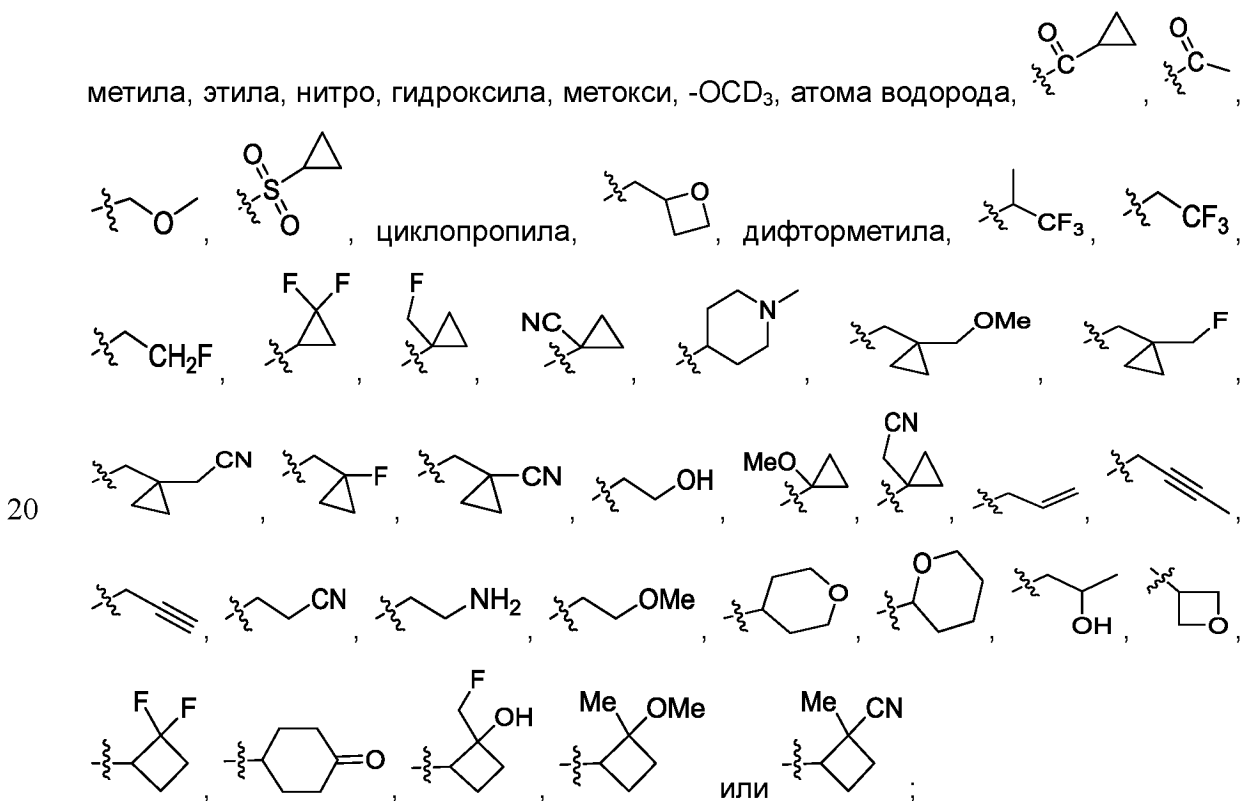
R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома,
 метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

R_{2-1} выбран из амина, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила или дейтерированного
 20 C_{1-3} алкила, и при этом амина, C_{1-3} алкил, галоген- C_{1-3} алкил или дейтерированный
 C_{1-3} алкил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем
 одним из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3}
 алкила и дейтерированного C_{1-3} алкила;

предпочтительно R_{2-1} выбран из изопропила, $-CH(Me)OMe$ или $-N(Me)_2$;

25 R_4 выбран из галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3}
 алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-
 членного гетероциклила, $-S(O)_mR_d$ или $-C(O)R_d$, и при этом амина, C_{1-3} алкил, C_{1-3}
 алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 3-8-
 членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или
 30 несколькими R_{4-1} ;

R_{4-1} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или
 5 5-12-членного гетероарила; возможно, что R_{4-1} замещен одним или более чем
 одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или
 10 гетероарила, и при этом амино, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, дейтерированный C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси и C_{1-3} гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси или C_{1-3} гидроксиалкила;
 15 предпочтительно R_4 независимо выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила,



R_{6-1} выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} гидроксиалкила;

25 R_{6-2} выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6}

6-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, $-S(O)_mR_e$ или $-C(O)R_e$, и при этом амина, C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -гидроксиалкил, C_{3-6} -циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из дейтерия, галогена, амина, гидроксила, циано, нитро или C_{1-3} -алкила;

5 R_d независимо выбран из атома водорода, дейтерия, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -гидроксиалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{1-3} -галогеналкила или дейтерированного C_{1-3} -алкила;

R_e независимо выбран из атома водорода, дейтерия, амина, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -гидроксиалкила, C_{3-6} -циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C_{1-3} -галогеналкила или дейтерированного C_{1-3} -алкила;

m равняется 0, 1 или 2;

и u равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений различных общих формул, указанных выше, или их стереоизомеров либо фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственных средств на основе ингибитора EGFR.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений различных общих формул, указанных выше, или их стереоизомеров либо фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственных средств для лечения рака, при этом рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения связанных с EGFR заболеваний, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединений различных общих формул или их стереоизомеров либо фармацевтически приемлемых солей, при этом связанное с EGFR заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения EGFR представляет собой мутированный EGFR, предпочтительно с одной или несколькими мутациями Del19, L858R, T790M или C797S и более предпочтительно с мутацией Del19, L858R, L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак с мутацией в EGFR Del19, L858R, L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S.

35 Подробное описание изобретения

Если не указано иное, то термины, использованные в описании и формуле

изобретения, имеют следующие значения.

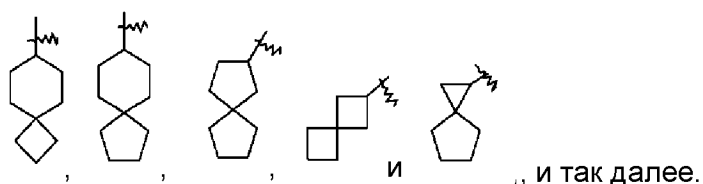
Термин “алкил” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкил, содержащий 1-8 атомов углерода, более предпочтительно алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно алкил, содержащий 1-3 атома углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, *n*-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомерные формы и так далее.

Более предпочтительно алкил представляет собой низшую алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и так далее. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и в случае замещения заместитель может быть введен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила или карбоксилатной группы. В настоящем изобретении алкил предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, галогеналкил, дейтерированный алкил, алкоксизамещенный алкил и гидроксизамещенный алкил.

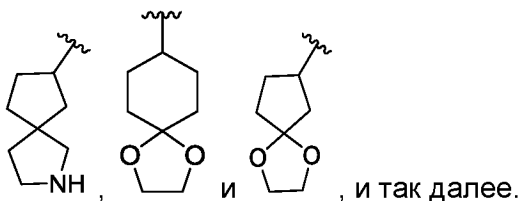
Термин “алкилен” относится к алкилу, у которого один атом водорода дополнительно замещен, например, “метилен” относится к $-\text{CH}_2-$, “этилен” относится к $-(\text{CH}_2)_2-$, “пропилен” относится к $-(\text{CH}_2)_3-$, и “бутилен” относится к $-(\text{CH}_2)_4-$, и так далее. Термин “алкенил” относится к алкильной группе, определенной выше, состоящей по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи, такой как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и так далее. Алкенил может быть замещенным или незамещенным. Если алкенил замещен, то заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио или гетероциклоалкилтио.

Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому циклическому углеводородному заместителю, и при этом циклоалкильное кольцо содержит 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода, предпочтительно 3-8 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и так далее. Полициклический циклоалкил включает спиро, конденсированный и мостиковый циклоалкил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил и циклогептил.

Термин “спироциклоалкил” относится к 5-20-членной полициклической группе, состоящей из моноциклических колец, имеющих один общий атом углерода (называемый спироатомом). Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно спироциклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества спироатомов, общих для этих колец, спироциклоалкилы подразделяют на моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, предпочтительно моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил. Более предпочтительно он представляет собой 3-членный/6-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:

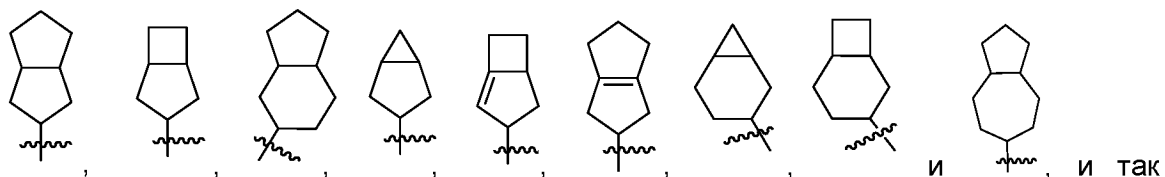


Также включены спироциклоалкильные группы, в которых моноспироциклоалкил и гетероциклоалкил имеют общий спироатом. Неограничивающие примеры включают:



5

Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, причем каждое из колец в такой системе имеет общую с другими кольцами в этой системе пару соседних атомов углерода, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно конденсированный циклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец он может быть подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтительно бициклический или трициклический и более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:

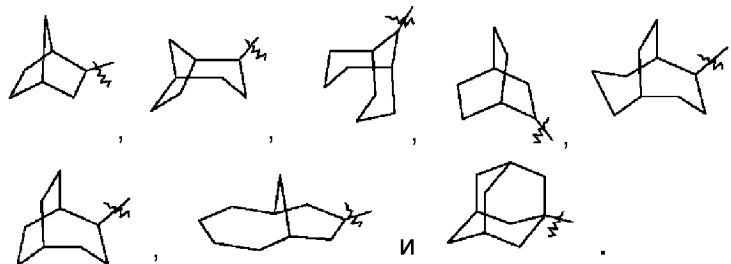


20

Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе содержащей любые два кольца, имеющие два общих атома углерода, которые не соединены напрямую. Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно мостиковый циклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец он может быть

25

подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический и более предпочтительно бициклический или трициклический. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



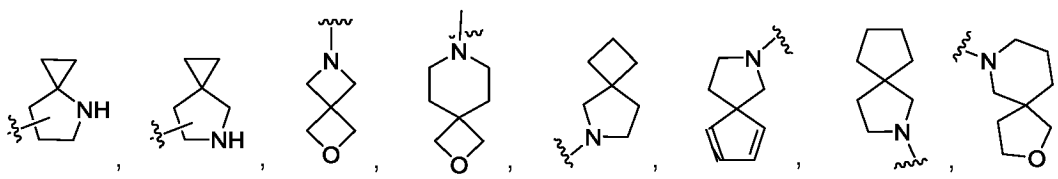
Циклоалкильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой циклоалкил, и неограничивающие примеры включают инданил, тетрагидронафтил, бензоциклогептанил и так далее. Циклоалкил может быть возможно замещенным или незамещенным. Если циклоалкил замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила или карбоксилатной группы.

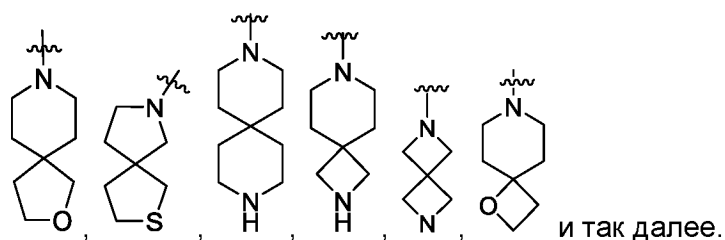
Термин “гетероциклил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому циклическому углеводородному заместителю, который содержит 3-20 атомов в кольце, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из атомов азота, кислорода, групп $P(O)_{pp}$ или $S(O)_{mm}$ (где pp и mm представляют собой целые числа от 0 до 2), но в циклической части не содержится группировок -O-O-, -O-S- или -S-S-, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно гетероциклил содержит 3-12 атомов в кольце, среди которых 1-4 атома представляют собой гетероатомы; более предпочтительно гетероциклил содержит 3-8 атомов в кольце или содержит 4-10 атомов в кольце; наиболее предпочтительно гетероциклил содержит 3-8 атомов в кольце; также предпочтительно гетероциклил представляет собой 3-8-членную гетероциклильную группу, содержащую 1-3 атома азота, которая возможно замещена 1-2 атомами кислорода, атомами серы или оксогруппой, включая азотсодержащий

моноциклический гетероциклил, азотсодержащий спирогетероциклил или азотсодержащий конденсированный гетероциклил.

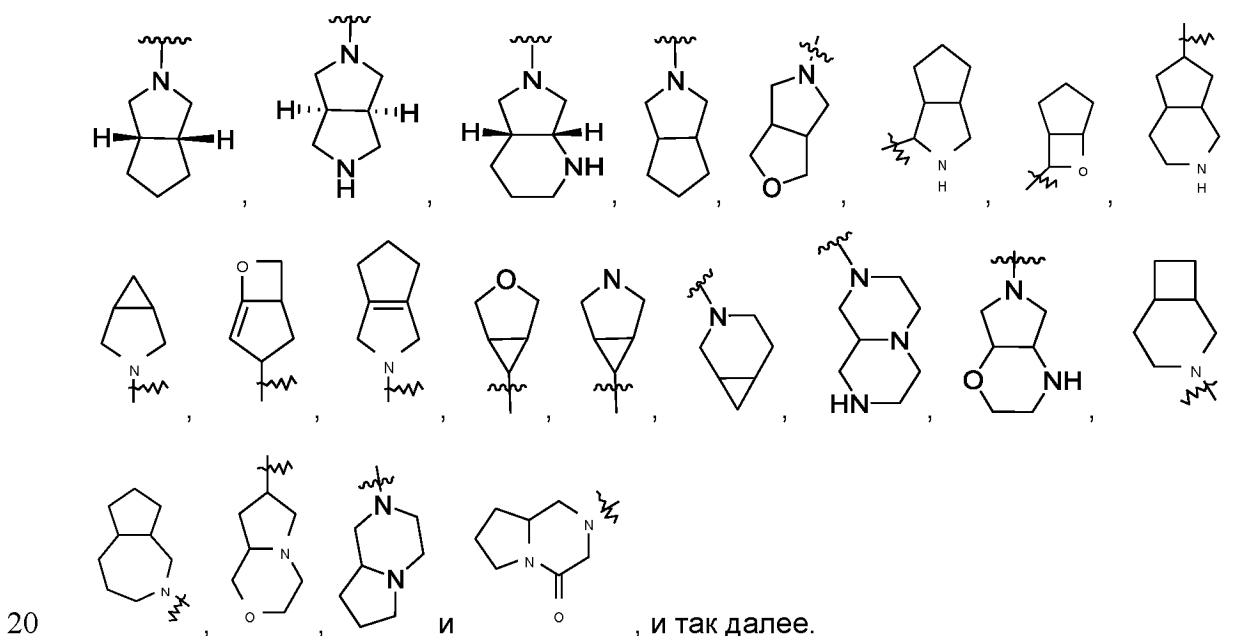
Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают азетидинил, пирролидил, имидазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиофенил, 5 дигидроимидазолил, дигидрофурил, дигидропиразолил, дигидропирролил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил, азепинил, 1,4-диазациклогептил, пиранил и т. д., предпочтительно пирролидил, морфолинил, пиперидил, азепинил, 1,4-диазациклогептил и пиперазинил. Полициклический гетероциклил включает спиро-, конденсированный и мостиковый 10 гетероциклил, при этом спиро-, конденсированные и мостиковые гетероциклильные группы возможно соединены с другими группами посредством одинарной связи или дополнительно конденсированы с другим циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом посредством любых двух или более атомов в кольце.

Термин “спирогетероциклил” относится к 5-20-членной полициклической 15 гетероциклической группе, состоящей из моноциклических колец, имеющих один общий атом (называемый спироатомом), при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из атомов азота, кислорода, групп $P(O)_{pp}$ или $S(O)_{mm}$ (где pp и mm представляют собой целые числа от 0 до 2), а остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Спирогетероциклил 20 может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы. Предпочтительно спирогетероциклил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества спироатомов, общих для этих колец, спирогетероциклилы подразделяют на моноспирогетероциклил, 25 бисспирогетероциклил или полиспирогетероциклил, предпочтительно моноспирогетероциклил и бисспирогетероциклил. Более предпочтительно он представляет собой 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероциклил. Неограничивающие примеры 30 спирогетероциклила включают:



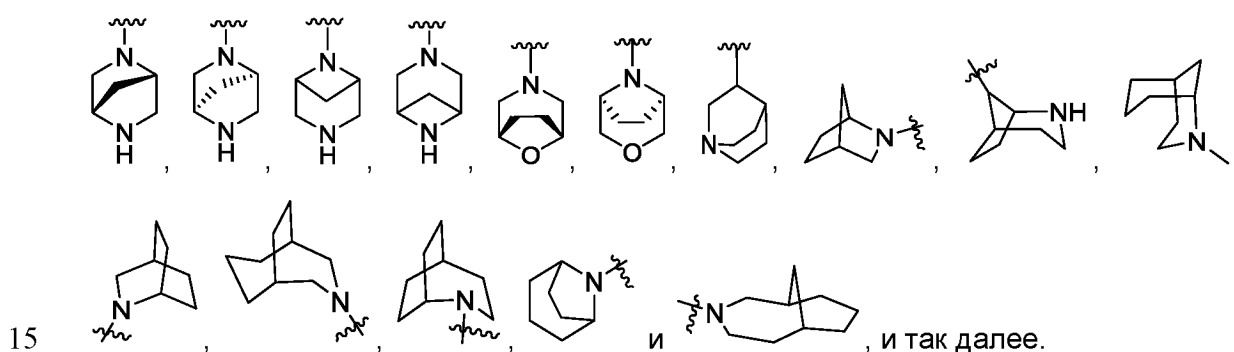


Термин “конденсированный гетероцикл” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, причем каждое из колец в такой системе имеет общую с другими кольцами в этой системе пару соседних атомов углерода, и одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π-электронной системы, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из атомов азота, кислорода, групп $P(O)_{pp}$ или $S(O)_{mm}$ (где pp и mm представляют собой целые числа от 0 до 2), а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно конденсированный гетероцикл является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец он может быть подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероцикл, предпочтительно бициклический или трициклический, более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероцикл. Неограничивающие примеры конденсированного гетероцикла включают:

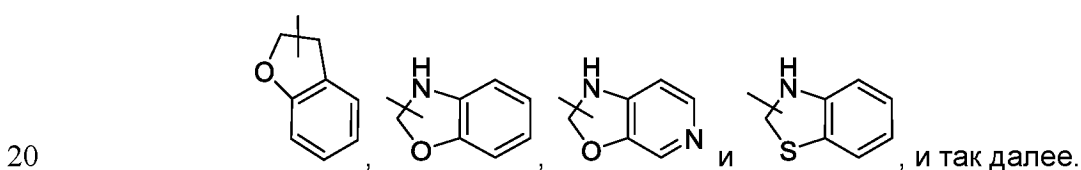


Термин “мостиковый гетероцикл” относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической группе содержащей любые два кольца,

имеющие два общих атома, которые не соединены напрямую. Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной π -электронной системы, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из атомов азота, кислорода, групп $P(O)_{pp}$ или $S(O)_{mm}$ (где pp и mm представляют собой целые числа от 0 до 2), а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно мостиковый гетероциклический является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества входящих в состав колец он может быть подразделен на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероциклический, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический и более предпочтительно бициклический или трициклический. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклического включают



Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероциклический, и его неограничивающие примеры включают

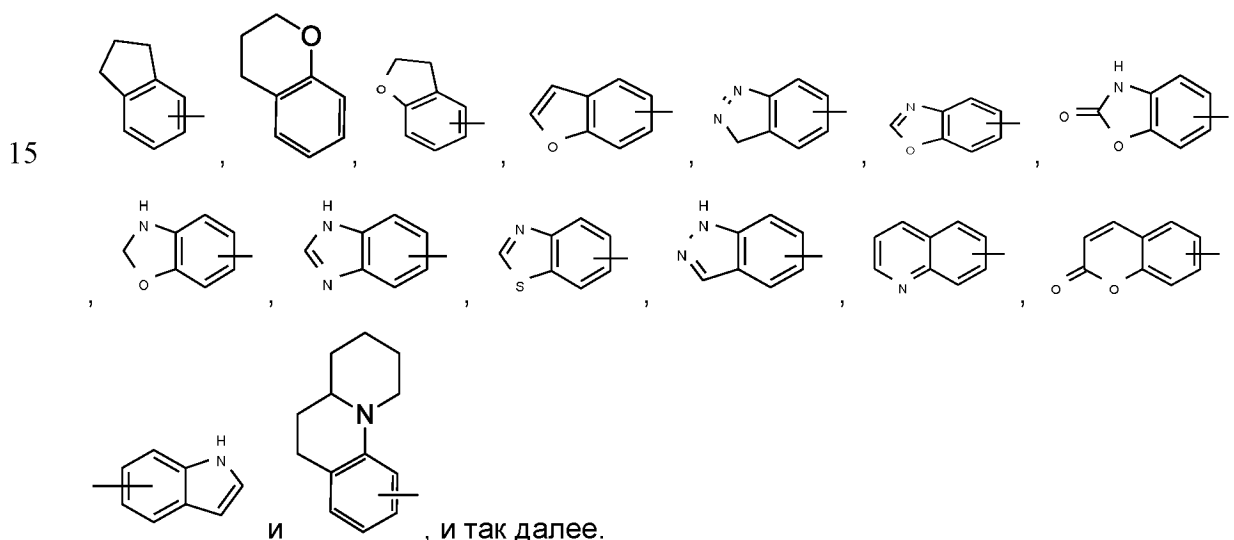


Гетероциклический может быть возможно замещенным или незамещенным. Если гетероциклический замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, оксо, карбоксила или карбоксилатной группы.

Термин "арил" относится к 6-14-членной состоящей полностью из атомов

углерода моноциклической или конденсированной полициклической (т. е. к кольцам, содержащим общую пару смежных атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π -электронную систему, предпочтительно 6-12-членному арилу, такому как фенил и нафтил, и более предпочтительно фенилу. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, включая 5-10-членный бензо-гетероарил, 3-8-членный бензо-циклоалкил и 3-8-членный бензо-гетероалкил, предпочтительно 5-6-членный бензо-гетероарил, 3-6-членный бензо-циклоалкил и 3-6-членный бензо-гетероалкил, при этом гетероциклил представляет собой гетероциклил, содержащий 1-3 атома азота, атома кислорода или атома серы; или дополнительно включая трехчленное азотсодержащее конденсированное кольцо, содержащее бензольное кольцо,

при этом кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо, и его неограничивающие примеры включают:

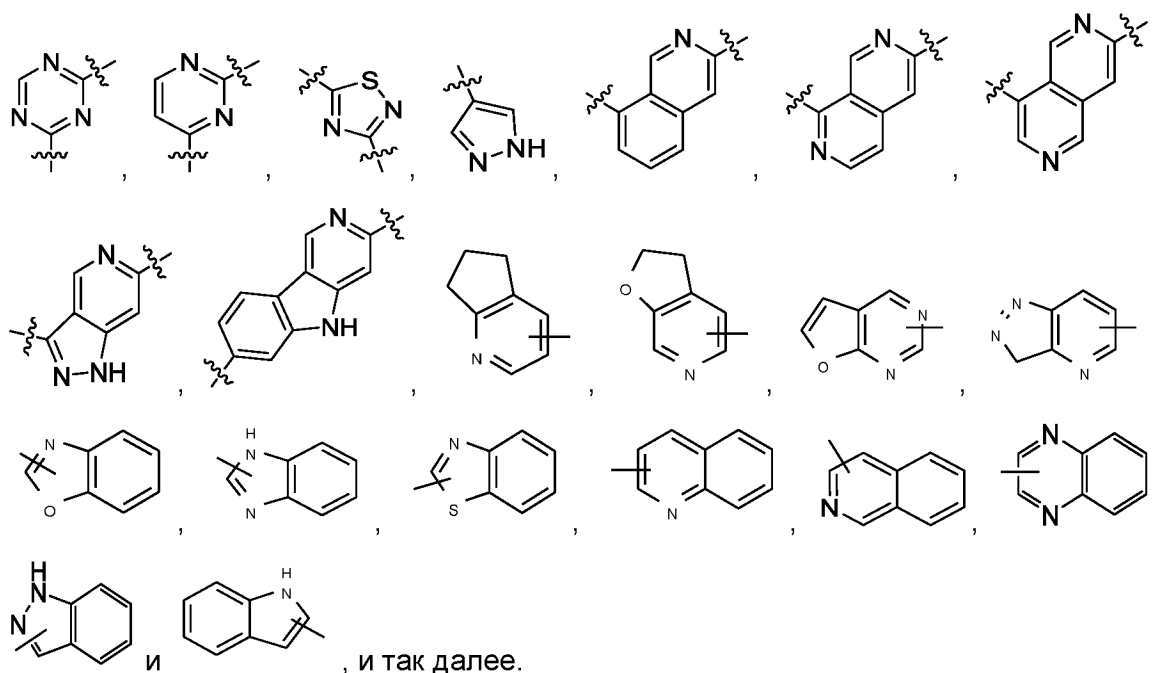


Арил может быть замещенным или незамещенным. Если арил замещен, то заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила или карбоксилатной группы.

Термин "гетероарил" относится к гетероароматической системе, содержащей 1-4 гетероатома и 5-14 атомов в кольце, при этом гетероатомы выбраны из атомов кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5-12-членным, более предпочтительно 8-11-членным, 5-членным или 6-членным, таким как имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирозолил, оксазолил, пирролил, триазолил,

тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиадиазол, пиазинил и т.д., предпочтительно триазолил, тиенил, имидазолил, пиазолил, оксазолил, пиримидинил или тиазолил; более предпочтительно пиазолил, пирролил и оксазолил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным

5 кольцом, при этом кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо, и его неограничивающие примеры включают:



Гетероарил возможно может быть замещенным или незамещенным. Если гетероарил замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила или карбоксилатной группы.

15

Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил) и -O-(незамещенный циклоалкил), где алкил является таким, как определено выше, предпочтительно алкилом, содержащим 1-8 атомов углерода, более предпочтительно алкилом, содержащим 1-6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно алкилом, содержащим 1-3 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси и циклогексокси. Алкокси возможно может быть замещенным или незамещенным. Если алкокси замещен, то заместитель предпочтительно представляет собой одну

20

25 или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано,

циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила или карбоксилатной группы.

5 “Галогеналкил” относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена, при этом алкил является таким, как определено выше.

“Галогеналкокси” относится к алкокси, замещенному одним или несколькими атомами галогена, при этом алкокси является таким, как определено выше.

“Гидроксиалкил” относится к алкилу, замещенному гидроксильной группой, при этом алкил является таким, как определено выше.

10 “Алкенил” относится к цепи алкенильной группы, также известной как алкеновая группа, предпочтительно к алкил-содержащей группе из 2-8 атомов углерода, более предпочтительно к алкил-содержащей группе из 2-6 атомов углерода и наиболее предпочтительно к алкил-содержащей группе из 2-3 атомов углерода, при этом алкенил может быть дополнительно замещен другими
15 родственными группами, такими как алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, алкиламино, галоген, меркапто, гидроксил, нитро, циано, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксил или карбоксилатная группа.

20 “Алкинил” относится к группе $C\equiv C-$, предпочтительно к алкил-содержащей группе из 2-8 атомов углерода, более предпочтительно к алкил-содержащей группе из 2-6 атомов углерода и наиболее предпочтительно к алкил-содержащей группе из 2-3 атомов углерода, при этом алкинил может быть дополнительно замещен другими родственными группами, такими как алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, алкиламино, галоген, меркапто, гидроксил, нитро, циано, циклоалкил,
25 гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксил или карбоксилатная группа.

Термин “алкенилкарбонил” относится к группе $-C(O)-$ (алкенил), где алкенил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкенилкарбонила включают этенилкарбонил, пропенилкарбонил и
30 бутенилкарбонил. Алкенилкарбонил возможно может быть замещенным или незамещенным. Если алкенилкарбонил замещен, то заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксильной группы, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила,
35 циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио, карбоксила или карбоксилатной группы.

- “Гидроксил” относится к группе -ОН.
- “Галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.
- “Амино” относится к -NH₂.
- “Циано” относится к -CN.
- 5 “Нитро” относится к -NO₂.
- “Карбонил” относится к -C(O)-.
- “Карбоксил” относится к -C(O)ОН.
- “THF” относится к тетрагидрофурану.
- “EtOAc” относится к этилацетату.
- 10 “MeOH” относится к метанолу.
- “DMF” относится к N,N-диметилформамиду.
- “DIPEA” относится к диизопропилэтиламину.
- “TFA” относится к трифторуксусной кислоте.
- “MeCN” относится к ацетонитрилу.
- 15 “DMA” относится к N,N-диметилацетамиду.
- “Et₂O” относится к диэтиловому эфиру.
- “DCE” относится к 1,2-дихлорэтану.
- “DIPEA” относится к N,N-диизопропилэтиламину.
- “NBS” относится к N-бромсукцинимиду.
- 20 “NIS” относится к N-йодсукцинимиду.
- “Cbz-Cl” относится к бензилхлорформиату.
- “Pd₂(dba)₃” относится к трис(добензилиденацетон)дипалладию.
- “Dppf” относится к 1,1'-бисдифенилфосфинферроцену.
- “HATU” относится к гексафторфосфату 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-
- 25 тетраметилурония.
- “KHMDS” относится к гексаметилдисилазиду калия.
- “LiHMDS” означает бистриметилсилиламид лития.
- “MeLi” относится к метиллитию.
- “n-BuLi” относится к *n*-бутиллитию.
- 30 “NaBH(OAc)₃” относится к триацетоксиборгидриду натрия.
- Все различные фразы, такие как “X выбран из A, B или C”, “X выбран из A, B и C”, “X представляет собой A, B или C”, “X представляет собой A, B и C”, выражают одно и то же значение, т. е. X может представлять собой что-либо одно или более чем одно из A, B и C.
- 35 Атомы водорода, описанные в настоящем изобретении, могут быть заменены на свой изотоп дейтерий, и любой атом водорода в соединениях из

примеров, включенных в настоящее изобретение, также может быть заменен на атом дейтерия.

“Возможный” или “возможно” означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может произойти, но не обязательно произойдет, и данное описание включает случаи, когда такие события или обстоятельства происходят либо не происходят. Например, фраза “гетероциклическая группа, возможно замещенная алкилом” означает, что алкил может присутствовать, но присутствует не обязательно, и данное описание включает случай, когда гетероциклическая группа замещена алкилом, и случай, когда гетероциклическая группа не замещена алкилом.

Термин “замещенный” означает, что один или более атомов водорода в группе, предпочтительно не более 5, более предпочтительно 1-3 атома водорода, в каждом случае независимо замещены соответствующим числом заместителей. Само собой разумеется, что заместители могут находиться только в своих возможных с точки зрения химии положениях, при этом специалист в данной области техники может определить без чрезмерных усилий возможность или невозможность таких замещений (экспериментально или теоретически). Например, структура, в которой аминогруппа со свободным атомом водорода или гидроксильная группа связаны с атомами углерода, имеющими ненасыщенную связь (например, как в олефинах), может оказаться нестабильной.

“Более” в выражении “замещенный одним или более чем одним из...” может означать 2, 3, 4, 5, 6 или более 6.

В разных частях настоящего изобретения описаны используемые для связывания заместители. Когда становится ясным, что для образования такой структуры необходима соединяющая группа, переменные Маркуша, перечисленные для данной группы, следует понимать применительно к соединяющей группе. Например, если для структуры необходима соединяющая группа, и в определении группы Маркуша для данной переменной перечислены “алкил” или “арил”, то следует понимать, что “алкил” или “арил” соответственно представляют собой присоединенную алкиленовую группу или ариленовую группу.

“Фармацевтически приемлемые соли” относятся к солям соединений по настоящему изобретению, которые являются безопасными и эффективными в случае применения для млекопитающих и обладают необходимой биологической активностью.

35

Подробное описание вариантов осуществления

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

Пример

5 Структуру соединения по настоящему изобретению определяют посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или/и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS). Химический сдвиг сигналов (δ) ЯМР приводят в единицах, представляющих собой 10^{-6} (млн⁻¹). Спектры ЯМР, используя прибор для ядерного магнитного резонанса AVANCE-400 от Bruker; растворители для определения представляют собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-*d*₆), дейтерированный метанол (CD₃OD) и дейтерированный хлороформ (CDCl₃); а внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS).

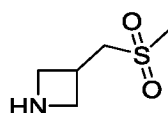
10 Для LC-MS применяют масс-спектрометр серии 1200 Infinity от Agilent. Для жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) применяют жидкостной хроматограф высокого давления 1200DAD (диодный матричный детектор) от Agilent (колонка Sunfire C18, 150 × 4,6 мм) и жидкостной хроматограф высокого давления 2695-2996 от Waters (колонка Gemini C₁₈, 150 × 4,6 мм).

15 В качестве пластинки для тонкослойной хроматографии (TLC) на силикагеле используют пластинку с силикагелем HSGF254 от Yantai Huanghai или GF254 от Qingdao, и спецификация для TLC предусматривает толщину слоя от 0,15 мм до 0,20 мм, а спецификация при разделении и осуществлении очистки продукта тонкослойной хроматографией предусматривает толщину от 0,4 мм до 0,5 мм. Для колоночной хроматографии в качестве носителя обычно применяют силикагель от Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель с размером частиц 200-25 300 меш.

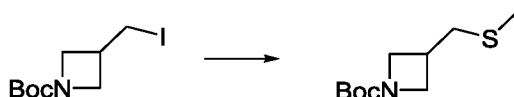
Исходные материалы в примерах настоящего изобретения являются общеизвестными и могут быть приобретены на рынке или могут быть синтезированы с применением способов, известных в данной области техники, или в соответствии с ними.

30 Если не указано иное, все реакции в рамках настоящего изобретения проводят при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке и в атмосфере осушенного азота или аргона, растворитель представляет собой безводный растворитель, а единицы измерения температуры реакции представляют собой градусы по шкале Цельсия.

35 Промежуточное соединение 1
3-((Метансульфонил)метил)азетидин



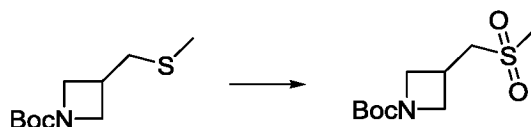
Стадия 1. Синтез *tert*-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилата



tert-Бутил-3-(иодметил)азетидин-1-карбоксилат (2 г, 6,73 ммоль) и
 5 метилмеркапид натрия (970 мг, 13,50 ммоль) растворяли в ацетонитриле (ACN;
 15 мл) и H₂O (5 мл), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали протекание
 реакции в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной
 температуры, концентрировали при пониженном давлении и затем разделяли
 10 посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения,
 представляющего собой *tert*-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат
 (1,30 г, 88,9%).

MS m/z (ESI): 162,0 [M+H-56]⁺.

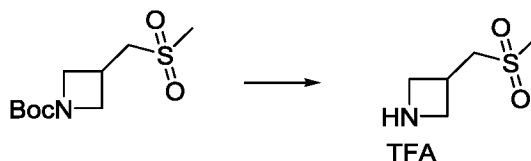
Стадия 2. Синтез *tert*-бутил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-
 карбоксилата



15 *tert*-Бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г, 5,99 ммоль)
 растворяли в дихлорметане (15 мл), добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту
 (2 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор
 промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и насыщенным раствором
 20 хлорида натрия, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия,
 концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной
 хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой
tert-бутил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г, 87,1%).

MS m/z (ESI): 194,0 [M+H-56]⁺.

25 Стадия 3. Синтез 3-((метансульфонил)метил)азетидинтрифторацетата



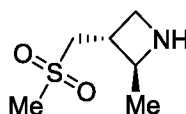
tert-Бутил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г,

5,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), добавляли TFA (3 мл) и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой 3-((метансульфонил)метил)азетидинтрифторацетат (740 мг).

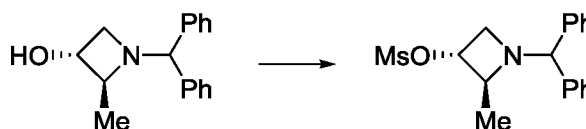
MS m/z (ESI): 150,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2

(2S,3R)-2-Метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин



10 Стадия 1. Синтез (2S,3R)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфоната

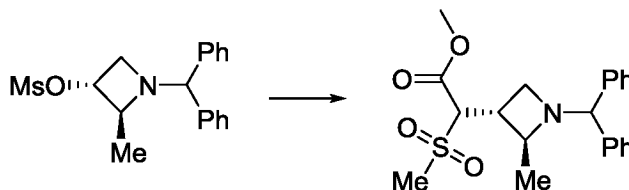


(2S,3R)-1-Дифенилметил-2-метилазетидин-3-ол (10 г, 39,50 ммоль)

растворяли в дихлорметане (100 мл), добавляли триэтиламин (4,80 г, 47,30 ммоль), реакционный раствор охлаждали до 0°C, медленно добавляли по каплям метансульфонилхлорид (5 г, 43,40 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления воды, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой (2S,3R)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (13 г).

MS m/z (ESI): 332,2 [M+H]⁺.

25 Стадия 2. Синтез метил-(R)-2-((2S,3R)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетата



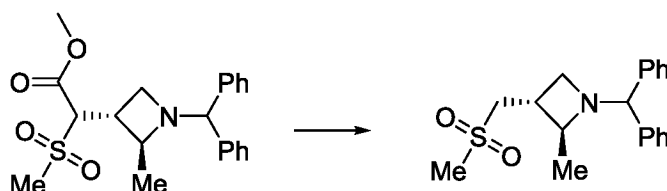
(2S,3R)-1-Дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (13 г,

39,20 ммоль) и метил-2-(метилсульфонил)ацетат (7,70 г, 50,60 ммоль) растворяли в DMF (100 мл), добавляли порциями гидрид натрия (2,20 г, 60% в минеральном

масле, 55,50 ммоль), обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 15 минут, затем осуществляли нагревание до 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и водой и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой метил-(R)-2-((2S,3R)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетат (12 г, 79,0%).

MS m/z (ESI): 388,2 [M+H]⁺.

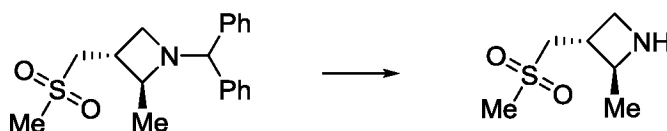
Стадия 3. Синтез (2S,3R)-1-дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидина



Метил-(R)-2-((2S,3R)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетат (12 г, 30,97 ммоль) растворяли в DMA (120 мл), добавляли хлорид лития (10,50 г, 247,50 ммоль), смесь нагревали до 150°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой (2S,3R)-1-дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (9,50 г, 93,1%).

MS m/z (ESI): 330,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (2S,3R)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидина



(2S,3R)-1-Дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (9,50 г, 28,60 ммоль) растворяли в метаноле (120 мл), добавляли TFA (5 мл) и гидроксид палладия (2,80 г), реакционную систему вакуумировали и заполняли

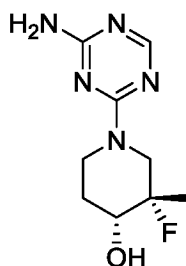
водородом, операции повторяли три раза и в реакционном растворе обеспечивали протекание реакции в течение ночи в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой (2S,3R)-

5 2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (4,30 г).

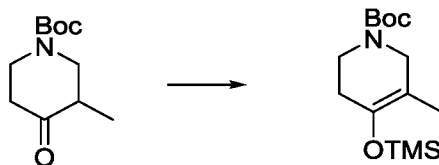
MS m/z (ESI): 164,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3

(3S,4R)-1-(4-Амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол



10 Стадия 1. Синтез *трет*-бутил-5-метил-4-((триметилсилил)оксо)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата



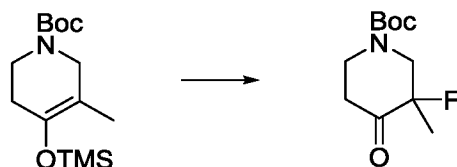
трет-Бутил-3-метил-4-карбонилпиперидин-1-карбоксилат (10 г,

46,90 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл), добавляли триэтиламин (TEA; 11,90 г,

15 117,30 ммоль) и реакционный раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли по каплям триметилсилилтрифторметансульфонат (TMSOTf; 12,50 г, 56,30 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при 0°C в течение 6 часов. Реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению с этилацетатом и водой и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали

20 при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой *трет*-бутил-5-метил-4-((триметилсилил)оксо)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (10,70 г).

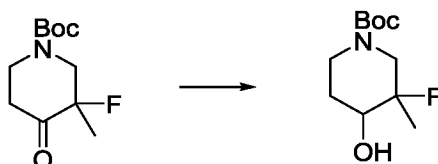
Стадия 2. Синтез *трет*-бутил-3-фтор-3-метил-4-карбонилпиперидин-1-карбоксилата



25

tert-Бутил-5-метил-4-((триметилсилил)оксо)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (10,70 г, 37,50 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл), реакционный раствор охлаждали до 0°C, медленно добавляли дитетрафторборат 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (selectFluor; 14,60 г, 41,30 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при 0°C в течение 2 часов. Реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению с этилацетатом и водой и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой *tert*-бутил-3-фтор-3-метил-4-карбонилпиперидин-1-карбоксилат (7,50 г).

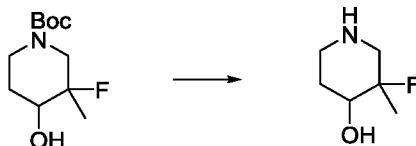
Стадия 3. Синтез *tert*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилата



tert-Бутил-3-фтор-3-метил-4-карбонилпиперидин-1-карбоксилат (7,50 г, 32,40 ммоль) растворяли в метаноле (75 мл). Реакционный раствор охлаждали до 0°C, и медленно добавляли NaBH₄ (1,50 г, 38,90 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой *tert*-бутил-3-фтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (6,80 г, 90,0%).

MS *m/z* (ESI): 178,0 [M+H-56]⁺.

Стадия 4. Синтез 3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола

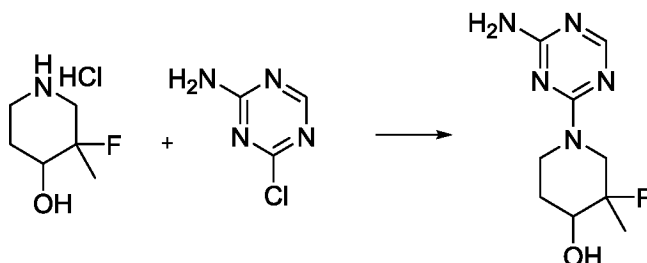


tert-Бутил-3-фтор-4-гидрокси-3-метилпиперидин-1-карбоксилат (6,80 г, 29,20 ммоль) растворяли в диоксане (70 мл), добавляли 4 М раствор хлористого водорода в диоксане (10 мл) и в смеси обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта, представляющего собой 3-фтор-3-

метилпиперидин-4-ол (4,60 г).

MS m/z (ESI): 134,0 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола



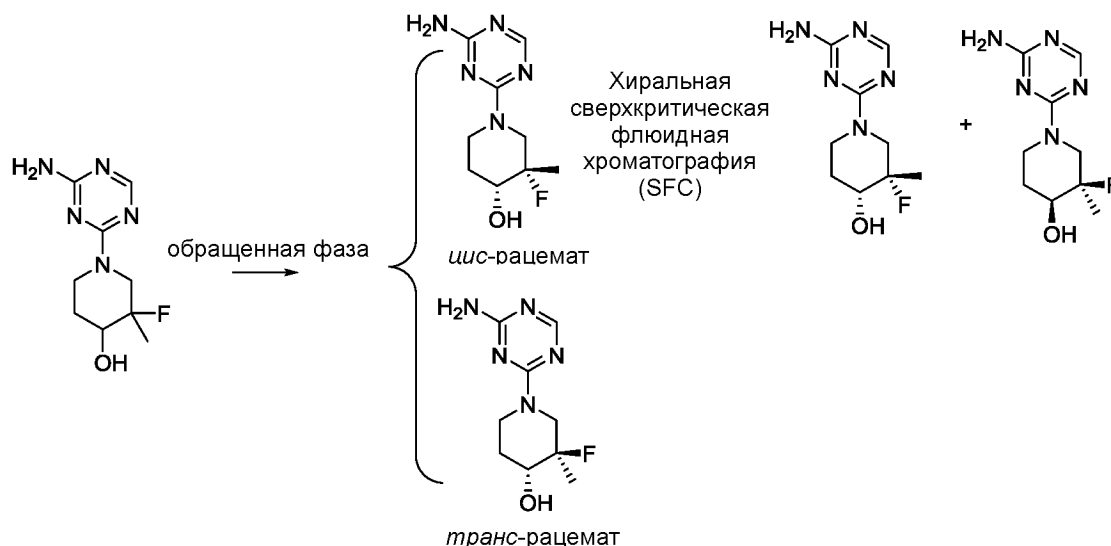
5

4-Хлор-1,3,5-триазин-2-амин (4 г, 30,80 ммоль) и гидрохлорид 3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (5,70 г, 33,60 ммоль) растворяли в изопропанол (100 мл), добавляли триэтиламин (9,30 г, 92,40 ммоль), смесь нагревали до 130°C и обеспечивали протекание реакции в условиях герметизации в течение 6 часов.

10 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол (6 г, 85,7%).

MS m/z (ESI): 228,0 [M+H]⁺.

15 Стадия 6. Получение (3S,4R)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола



Очищенный продукт, представляющий собой 1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол, очищали с использованием колонки с обращенной фазой с получением двух компонентов, которые концентрировали и подвергали

20

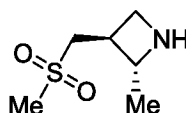
сублимационной сушке с получением *цис*-рацемата (3S,4R)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (2,20 г) и *транс*-рацемата (3R,4R)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (1,40 г) соответственно.

5 *цис*-Рацемат (3S,4R)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (2,20 г), полученный путем очистки с использованием обращенной фазы, подвергали хиральному разделению с получением (3S,4R)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (850 мг) и (3R,4S)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ола (760 мг).

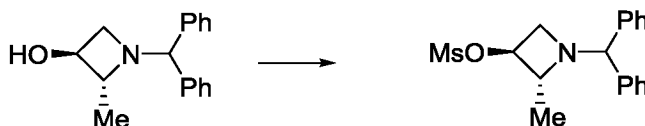
10 MS m/z (ESI): 228,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4

(2R,3S)-2-Метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин



15 Стадия 1. Синтез (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфоната

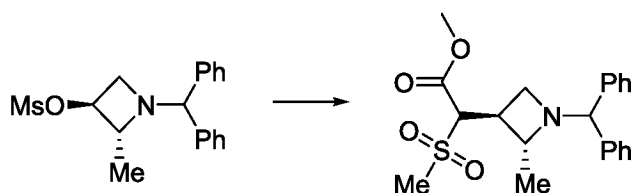


(2R,3S)-1-Дифенилметил-2-метилазетидин-3-ол (10 г, 39,50 ммоль)

растворяли в дихлорметане (100 мл), добавляли триэтиламин (4,80 г, 47,30 ммоль), реакционный раствор охлаждали до 0°C, медленно добавляли по каплям метансульфонилхлорид (5 г, 43,40 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления воды, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (12,80 г).

MS m/z (ESI): 332,2 [M+H]⁺.

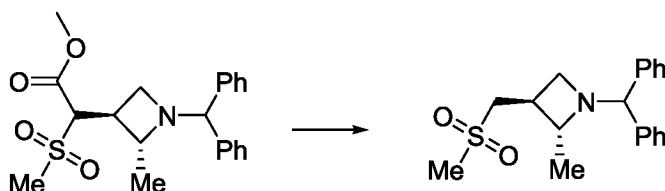
Стадия 2. Синтез метил-(S)-2-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетата



(2R,3S)-1-Дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (12,80 г, 38,62 ммоль) и метил-2-(метилсульфонил)ацетат (7,70 г, 50,60 ммоль) растворяли в DMF (100 мл), добавляли порциями гидрид натрия (2,20 г, 60% в минеральном масле, 55,50 ммоль), обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 15 минут, затем нагревали до 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и водой и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой метил-(S)-2-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетат (11,60 г, 77,5%).

MS m/z (ESI): 388,2 [M+H]⁺.

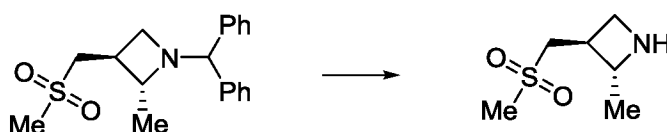
Стадия 3. Синтез (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидина



Метил-(S)-2-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетат (11,60 г, 29,94 ммоль) растворяли в DMA (120 мл), добавляли хлорид лития (10,50 г, 247,50 ммоль), и смесь нагревали до 150°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (9,20 г, 93,3%).

MS m/z (ESI): 330,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидина

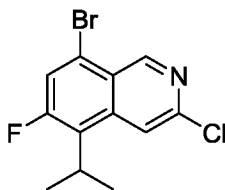


(2R,3S)-1-Дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (9,20 г, 27,92 ммоль) растворяли в метаноле (120 мл), добавляли TFA (5 мл) и гидроксид палладия (2,80 г), реакционную систему вакуумировали и заполняли водородом. Операции повторяли три раза и в реакционном растворе обеспечивали протекание реакции в течение ночи в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой (2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (4 г).

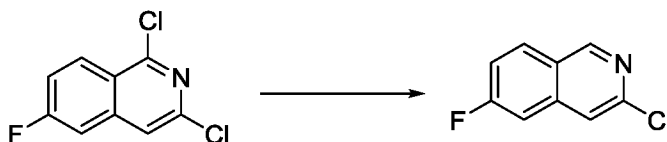
MS m/z (ESI): 164,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5

8-Бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин



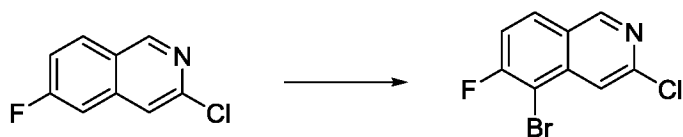
Стадия 1. Синтез 3-хлор-6-фторизохинолина



1,3-Дихлор-6-фторизохинолин (7,50 г, 34,72 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (40 мл) и йодистоводородной кислоте (20 мл, 45%-ный водный раствор), температуру повышали до 100°C и в смеси обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия, органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фторизохинолин (4,90 г, 77,8%).

MS m/z (ESI): 182,0 [M+H]⁺.

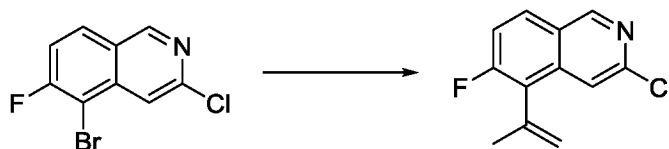
Стадия 2. Синтез 5-бром-3-хлор-6-фторизохинолина



3-Хлор-6-фторизохинолин (3,20 г, 17,62 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (20 мл), добавляли NBS (3,45 г, 19,38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор медленно добавляли к ледяной воде, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и водой, органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 5-бром-3-хлор-6-фторизохинолин (4,0 г, 87,1%).

MS m/z (ESI): 260,0 [M+H]⁺.

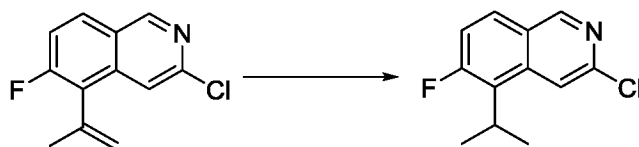
Стадия 3. Синтез 3-хлор-6-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолина



5-Бром-3-хлор-6-фторизохинолин (4,0 г, 15,36 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,71 г, 16,13 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (3 мл), и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия дихлорид (562 мг, 0,77 ммоль) и карбонат цезия (10,01 г, 30,71 ммоль), смесь нагревали до 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и затем разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (3,0 г, 88,1%).

MS m/z (ESI): 222,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолина

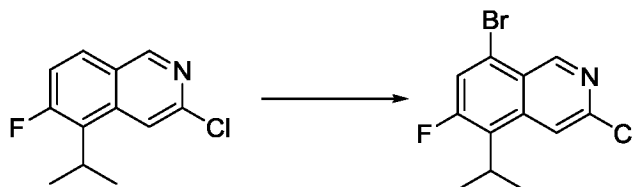


3-Хлор-6-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (3,0 г, 13,53 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл), добавляли диоксид платины (615 мг, 2,71 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере

водорода. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин (2,10 г, 69,4%).

5 MS m/z (ESI): 224,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез 8-бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолина

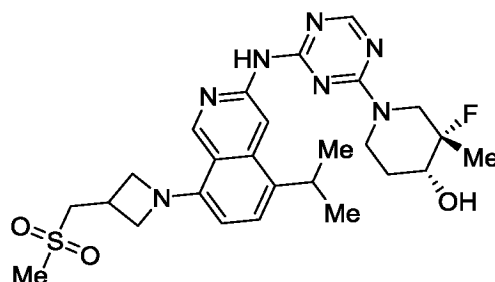


На ледяной бане к раствору 3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолина (800 мг, 3,58 ммоль) в концентрированной серной кислоте (5 мл) медленно добавляли порциями дибромгидантоин (1,12 г, 3,93 ммоль) и смесь перемешивали в ледяной бане в течение еще 0,5 часа. Реакционный раствор осторожно добавляли к ледяной воде и реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин (320 мг, 29,6%).

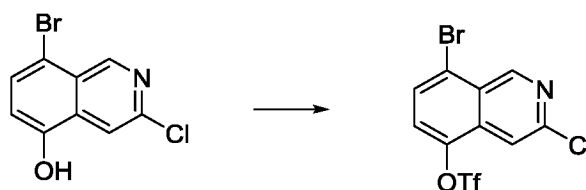
15 MS m/z (ESI): 302,0 [M+H]⁺.

Пример сравнения 1

20 (3S,4R)-3-Фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол



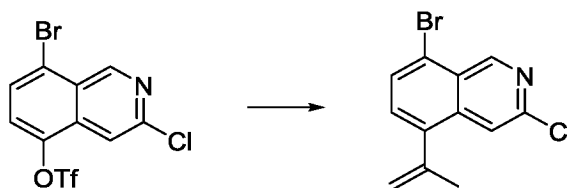
Стадия 1. Синтез 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоновой кислоты



8-Бром-3-хлоризохинолин-5-ол (5 г, 19,50 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли TEA (7,90 г, 78 ммоль) и реакционный раствор охлаждали до -60°C , медленно добавляли по каплям $(\text{TfO})_2\text{O}$ (16,50 г, 58,50 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфовую кислоту (6,50 г, 85,3%).

MS m/z (ESI): 390,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

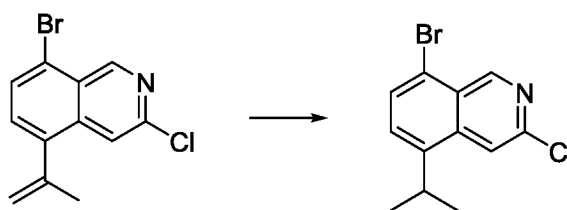
Стадия 2. Синтез 8-бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолина



8-Бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфовую кислоту (6,50 г, 16,64 ммоль) растворяли в диоксане (60 мл) и добавляли H_2O (6 мл), сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (4,20 г, 25 ммоль), карбонат калия (4,60 г, 33,40 ммоль) и $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$; 610 мг, 0,84 ммоль), смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (2,90 г, 61,7%).

MS m/z (ESI): 282,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

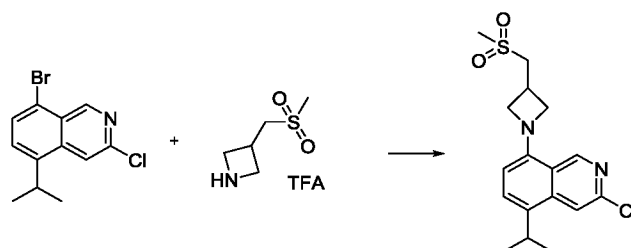
Стадия 3. Синтез 8-бром-3-хлор-5-изопропилизохинолина



8-Бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (2,90 г, 10,26 ммоль) растворяли в этилацетате (100 мл), добавляли PtO₂ (700 мг, 3,10 ммоль), реакцию вакуумировали и заполняли водородом, операции повторяли 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (2,70 г, 92,5%).

MS m/z (ESI): 284,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез 3-хлор-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина

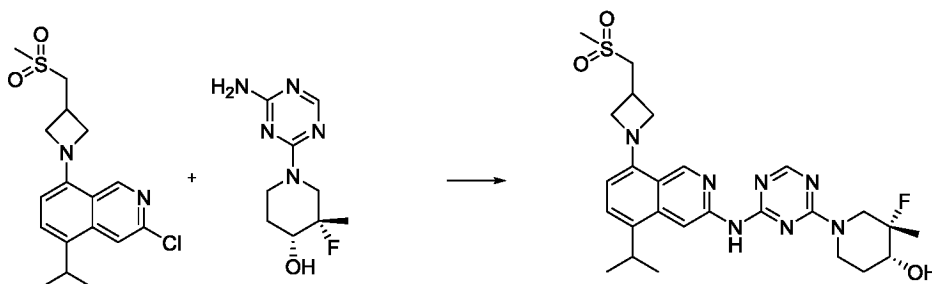


8-Бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (500 мг, 1,76 ммоль) и 3-((метансульфонил)метил)азетидинтрифторацетат (435 мг, 1,77 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и палладиевый катализатор 4-го поколения на основе 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos Pd G4; 164 мг, 0,17 ммоль), смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (286 мг, 46,0%).

MS m/z (ESI): 353,0 [M+H]⁺.

Стадия 5. Синтез (3S,4R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-

((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ола



3-Хлор-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-

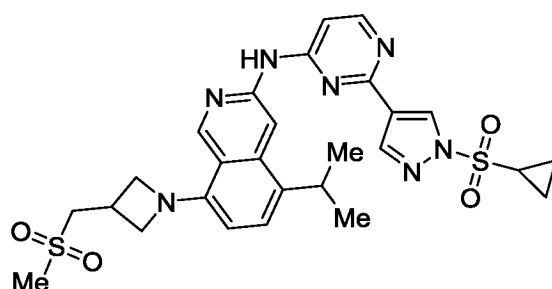
5 ил)изохинолин (100 мг, 0,28 ммоль) и (3S,4R)-1-(4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фтор-3-метилпиперидин-4-ол (64 мг, 0,28 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и палладиевый катализатор 3-го поколения на основе 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (BrettPhos Pd G3; 24 мг, 27 мкмоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой (3S,4R)-3-фтор-1-(4-((5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-3-метилпиперидин-4-ол (23 мг, 15,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,97 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 3,01 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,33-1,27 (m, 12H);

MS *m/z* (ESI): 544,2 [M+H]⁺.

Пример 1

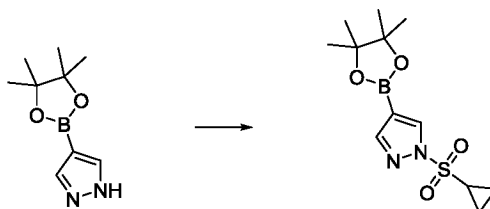
25 N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 1

5 или синтезировали в соответствии со следующими далее стадиями.

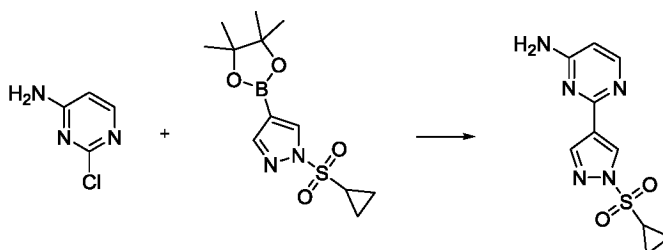
Стадия 1. Синтез 1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола



4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,02 г, 5,26 ммоль) растворяли в DMF (15 мл), смесь охлаждали до 0°C, добавляли NaN (60%, 0,32 г, 8 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (0,8 г, 5,78 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению этилацетатом и насыщенным раствором хлорида натрия, органическую фазу сушили с использованием безводного сульфата натрия, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (787,4 мг, 50,2%).

20 MS m/z (ESI): 299,1 [M+H]⁺.

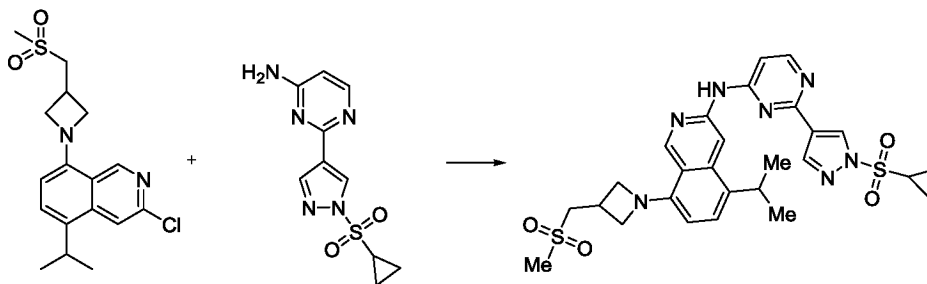
Стадия 2. Синтез 2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин



2-Хлорпиримидин-4-амин (323 мг, 2,49 ммоль), 1-(циклопропилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (787,4 мг, 2,64 ммоль) и карбонат калия (691 мг, 5 ммоль) смешивали с диоксаном (5 мл) и водой (1 мл), добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (247,4 мг, 0,3 ммоль), смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостно-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 2-(1-(циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (500 мг, 75,7%).

MS m/z (ESI): 266,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



3-Хлор-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,28 ммоль) и 2-(1-(циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (74,3 мг, 0,28 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль), смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостно-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (31,2 мг, 19,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80-8,74 (m, 1H),

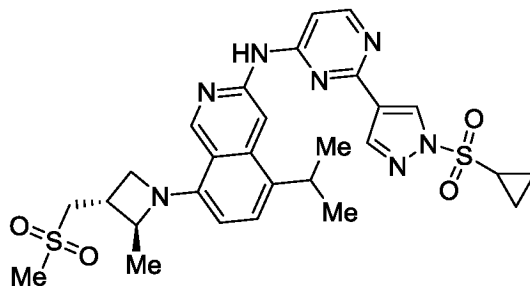
8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,41 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,98 (t, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,60 (d, $J = 7,4$ Гц, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,39-1,34 (m, 8H), 1,29-1,26 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 582,2 [M+H]⁺.

5

Пример 2

N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2S,3R)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

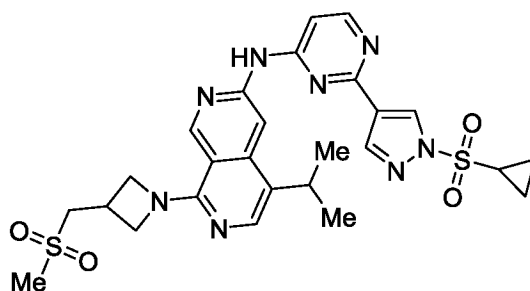


N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
10 изопропил-8-((2S,3R)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-
ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером сравнения 1 или
примером 1.

MS m/z (ESI): 596,2 [M+H]⁺.

Пример 3

15 Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-дизаанафталин-3-
амина



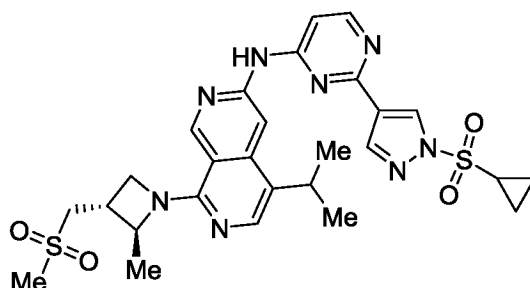
N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
20 изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-дизаанафталин-3-амин
получали в соответствии с примером сравнения 1 или примером 1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,69-
8,63 (m, 1H), 8,52-8,47 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,27-4,21 (m, 2H), 3,60
(d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,41-1,34 (m, 8H),
25 1,30-1,25 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 583,1 [M+H]⁺.

Пример 4

Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2S,3R)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-дизанафталин-3-амин



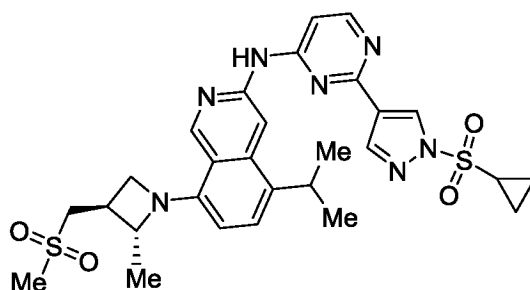
5

N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2S,3R)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-дизанафталин-3-амин получали в соответствии с примером сравнения 1 или примером 1.

10 MS m/z (ESI): 597,1 [M+H]⁺.

Пример 5

Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



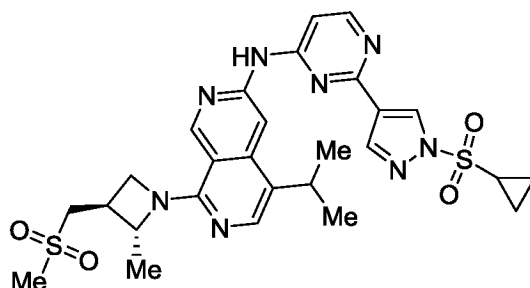
15

N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером сравнения 1 или примером 1.

20 MS m/z (ESI): 596,1 [M+H]⁺.

Пример 6

Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-дизанафталин-3-амин

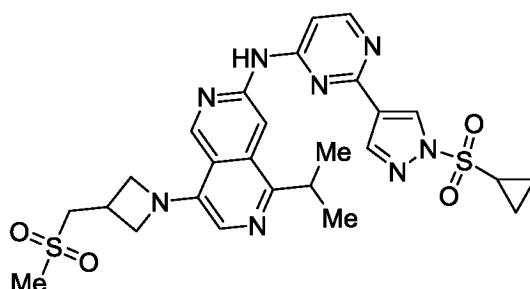


5 N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
 5 изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-
 5 диазанафталин-3-амин получали в соответствии с примером сравнения 1 или
 5 примером 1.

MS m/z (ESI): 597,1 [M+H]⁺.

Пример 7

10 Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
 10 изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-дiazанафталин-3-
 10 амина

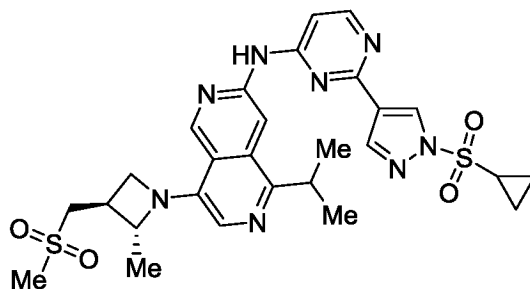


15 N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
 15 изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-дiazанафталин-3-амин
 15 получали в соответствии с примером сравнения 1 или примером 1.

15 MS m/z (ESI): 583,1 [M+H]⁺.

Пример 8

20 Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-
 20 изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-
 20 diaзанафталин-3-амина



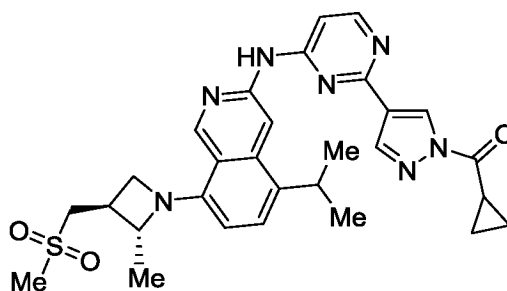
20

N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-дизанафталин-3-амин получали в соответствии с примером сравнения 1 или примером 1.

5 MS m/z (ESI): 597,1 [M+H]⁺.

Пример 9

Получение циклопропил-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метанона



10

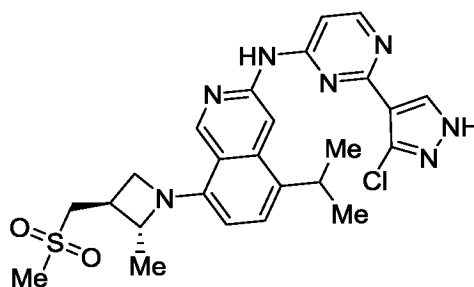
Циклопропил-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метанон получали в соответствии с примером сравнения 1.

MS m/z (ESI): 560,1 [M+H]⁺.

15

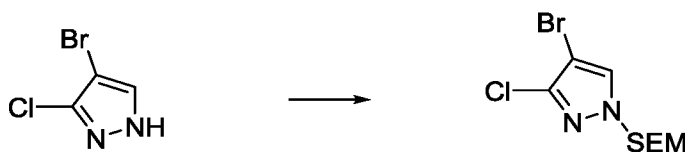
Пример 10

Получение N-(2-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



20

Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола

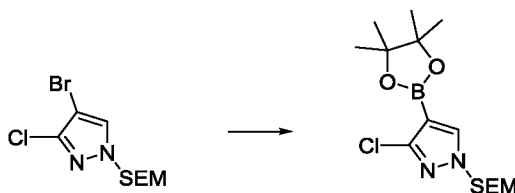


4-Бром-3-хлор-1H-пиразол (1,09 г, 6 ммоль) и карбонат калия (2,49 г, 18 ммоль) смешивали в ацетонитриле (20 мл), добавляли по каплям 2-

(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,50 г, 9 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,59 г, 85,0%).

MS m/z (ESI): 311,0 [M+H]⁺.

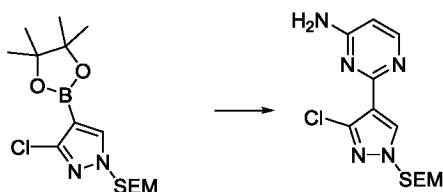
Стадия 2. Синтез 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола



4-Бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,59 г, 5,1 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-ди(1,3,2-диоксаборолан) (2,59 г, 10,2 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл), добавляли фосфат калия (3,18 г, 15 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (412,4 мг, 0,5 ммоль), смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,22 г, 66,7%).

MS m/z (ESI): 359,2 [M+H]⁺.

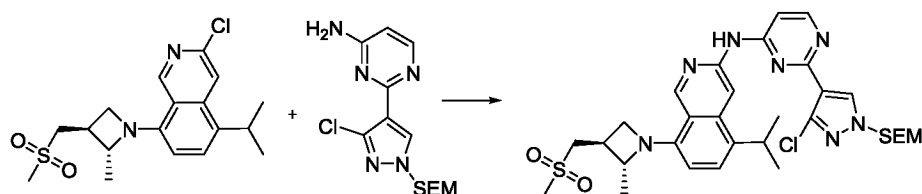
Стадия 3. Синтез 2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина



2-Хлорпиримидин-4-амин (388,6 мг, 3 ммоль), 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол (1,22 г, 3,4 ммоль) и карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль) добавляли к смеси растворителей диоксана (10 мл) и воды (2 мл), добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (247,4 мг, 0,3 ммоль), реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (490 мг, 50,1%).

MS m/z (ESI): 326,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез N-(2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

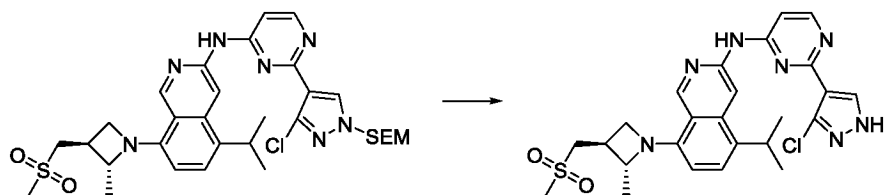


3-Хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,27 ммоль) и 2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (88 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль), смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(3-хлор-1-((2-

(триметилсилил)этоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (81 мг, 45,7%).

MS m/z (ESI): 656,3 [M+H]⁺.

5 Стадия 5. Синтез N-(2-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



N-(2-(3-Хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1H-пиразол-4-

10 ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (81 мг, 0,12 ммоль) растворяли в THF (2 мл), добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония (TBAF; 2 мл, 2 ммоль), смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной

15 температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, органический растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения,

20 представляющего собой N-(2-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (31 мг, 49,1%).

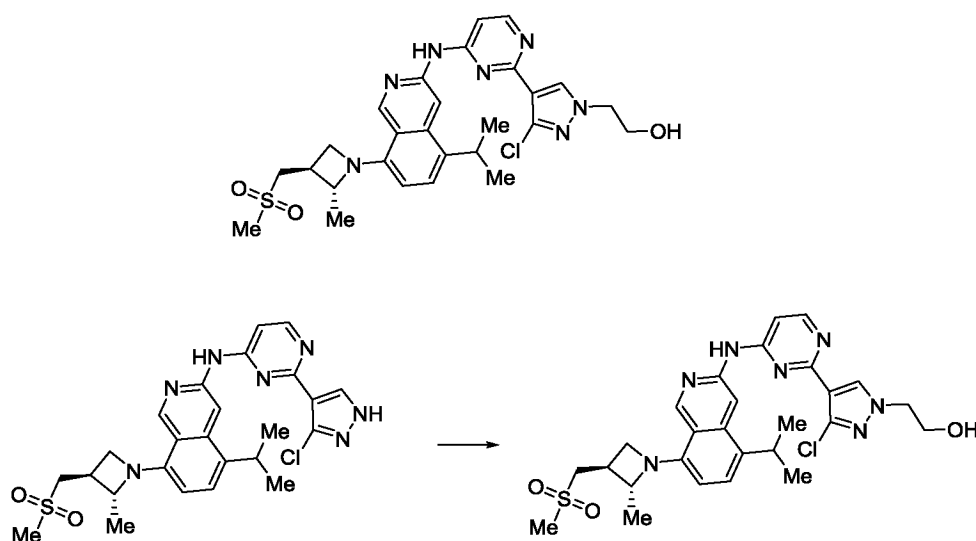
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,50 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H),

25 6,58 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,61-3,49 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,36-1,26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 526,2 [M+H]⁺.

Пример 11

30 Получение 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанола



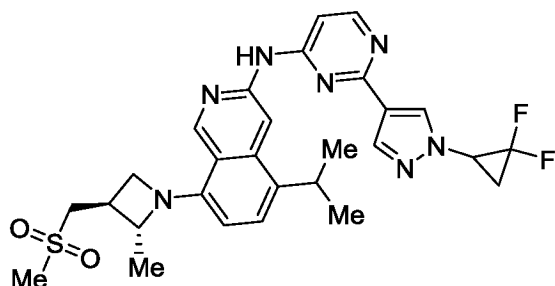
N-(2-(3-Хлор-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (57,9 мг, 0,11 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), добавляли карбонат цезия (107,5 мг, 0,33 ммоль), смесь нагревали до 40°C и обеспечивали протекание реакции в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этанол (21,1 мг, 33,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 3H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,35-1,27 (m, 6H);

MS *m/z* (ESI): 570,2 [M+H]⁺.

Пример 12

Получение N-(2-(1-(2,2-дифторциклопропил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



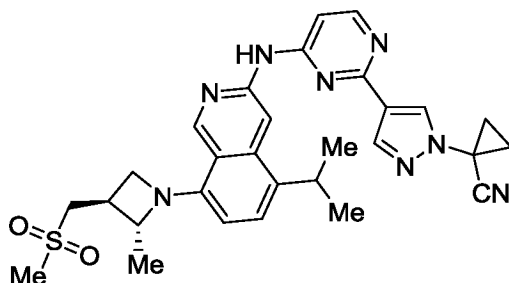
N-(2-(1-(2,2-Дифторциклопропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,27 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,21 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,68-3,49 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,40-1,33 (m, 6H);

10 MS m/z (ESI): 568,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13

1-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбонитрил



15

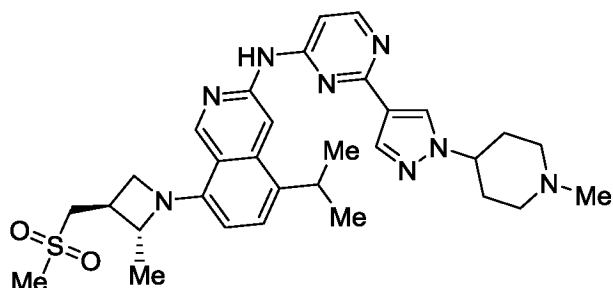
1-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбонитрил получали в соответствии с примером 11.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,68-3,50 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,40-1,34 (m, 6H);

25 MS m/z (ESI): 557,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



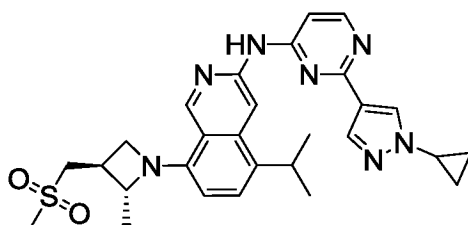
5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-
5 N-(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,30-8,25 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,60-3,45 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,85-2,81 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99-1,92 (m, 6H), 1,36 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,31-1,27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 589,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

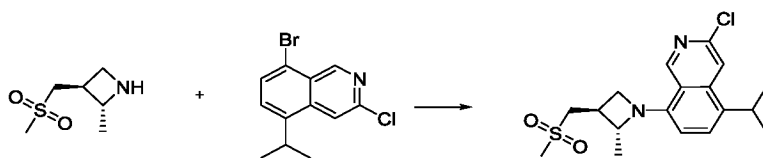
Пример 15

N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



15

Стадия 1. Синтез 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина

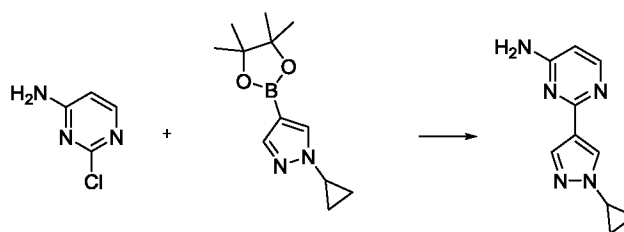


20 8-Бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (500 мг, 1,76 ммоль) и (2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (462 мг, 2,83 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг, 0,17 ммоль), смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали

жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (318 мг, 49,2%).

MS m/z (ESI): 367,1 [M+H]⁺.

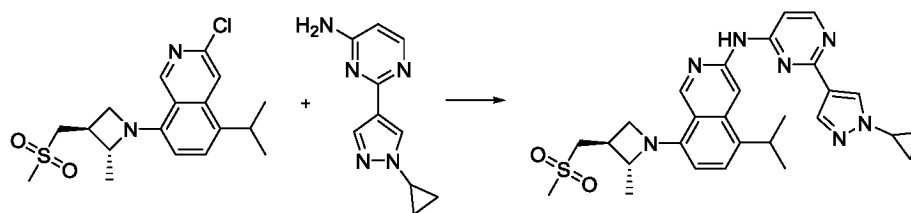
Стадия 2. Синтез 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина



2-Хлорпиримидин-4-амин (1,29 г, 10 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,58 г, 11 ммоль) и карбонат калия (3,46 г, 25 ммоль) смешивали в диоксане (20 мл) и воде (2 мл), добавляли бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид (702 мг, 1 ммоль), смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, раствор органических веществ концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (1,05 г, 52,2%).

MS m/z (ESI): 202,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Синтез N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



3-Хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,27 ммоль) и 2-(1-

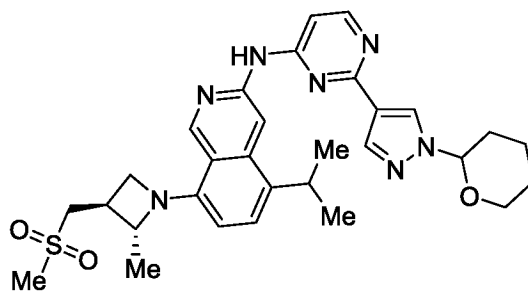
циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (54 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль), смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при
 5 пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкость-жидкостному разделению дихлорметаном и водой, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, органический растворитель выпаривали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-
 10 ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (31 мг, 21,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 4H),
 15 3,00 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,38 (dd, J = 6,8; 3,9 Гц, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 532,2 [M+H]⁺.

Пример 16

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-
 20 (тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин

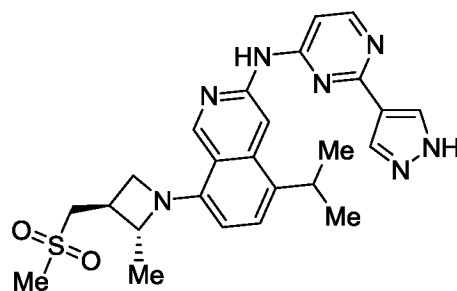


5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-
 N-(2-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-
 амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

25 MS m/z (ESI): 576,2 [M+H]⁺.

Пример 17

N-(2-(1H-Пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

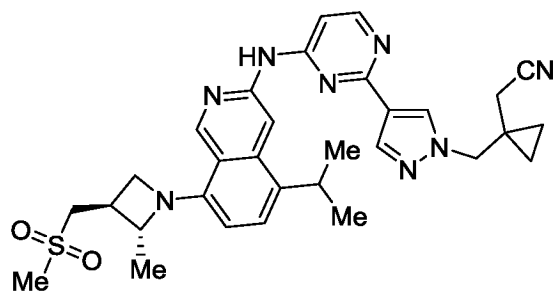


N-(2-(1H-Пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 10.

5 MS m/z (ESI): 492,2 [M+H]⁺.

Пример 18

2-(1-((4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропил)ацетонитрил



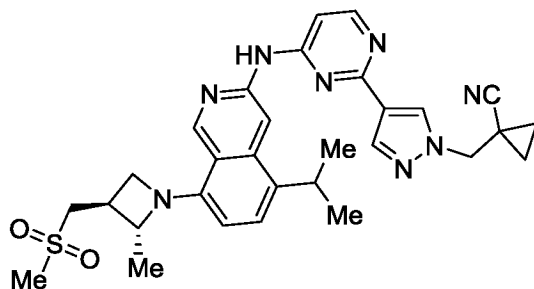
10

2-(1-((4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15 или 11.

15 MS m/z (ESI): 585,2 [M+H]⁺.

Пример 19

1-((4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил



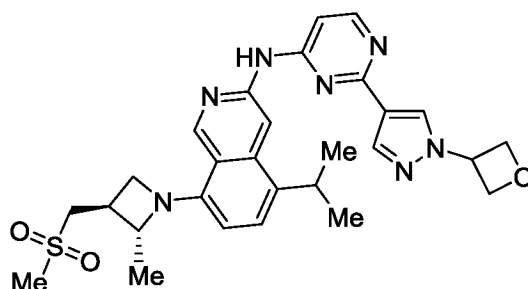
20

1-((4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонитрил получали в соответствии с примером 15 или 11.

5 MS m/z (ESI): 571,2 [M+H]⁺.

Пример 20

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин

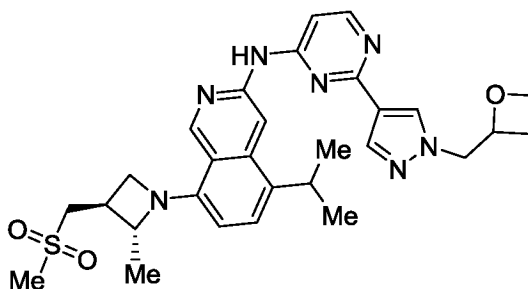


10 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

MS m/z (ESI): 548,2 [M+H]⁺.

Пример 21

15 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



20 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,38-8,28 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,11-5,02 (m, 1H), 4,68 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,53-4,39 (m, 3H), 4,34-4,25 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,67-3,49 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,39-1,33 (m, 6H);

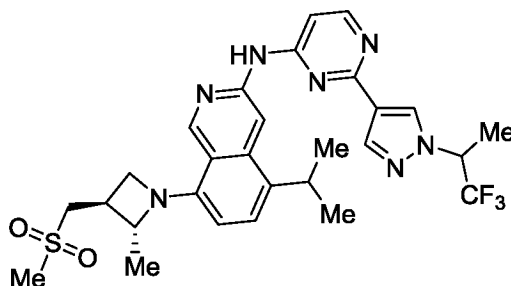
MS m/z (ESI): 562,2 [M+H]⁺.

Пример 22А

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-

5

амин



5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

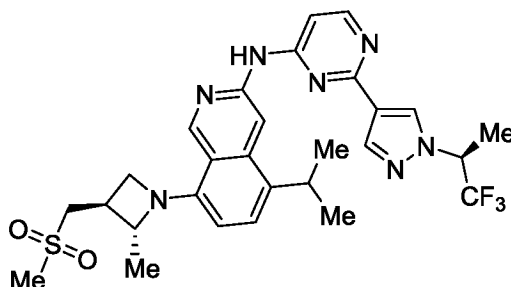
10

MS m/z (ESI): 588,2 [M+H]⁺.

Пример 22

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-

амин



15

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,53 (p, J = 7,2 Гц, 1H), 4,69 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,21 (p, J = 6,1 Гц, 1H), 3,70-3,47 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 1,76 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,44 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,35 (m, 6H);

20

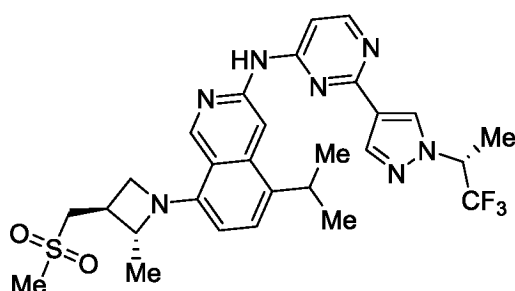
MS m/z (ESI): 588,2 [M+H]⁺.

25

Пример 23

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-

((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



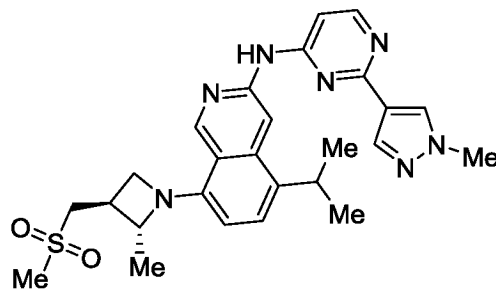
5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-
5 N-(2-(1-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,26 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,53 (p, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,21 (p, $J =$
10 6,1 Гц, 1H), 3,70-3,47 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,44 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,35 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 588,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24

15 5-Изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



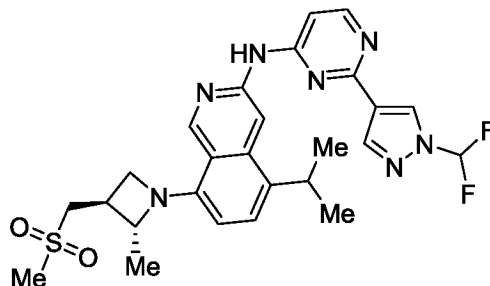
20 5-Изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70-3,44 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (q, $J = 7,3$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,37 (m, 6H);

25 MS m/z (ESI): 506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25

N-(2-(1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



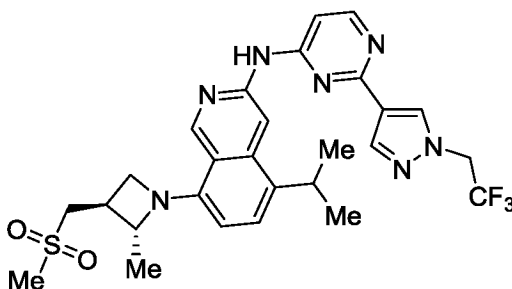
5 N-(2-(1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,35 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 60 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,69 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,21 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,69-3,40 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 1,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 3H), 1,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 6H);

MS *m/z* (ESI): 542,2 [M+H]⁺.

Пример 26

15 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



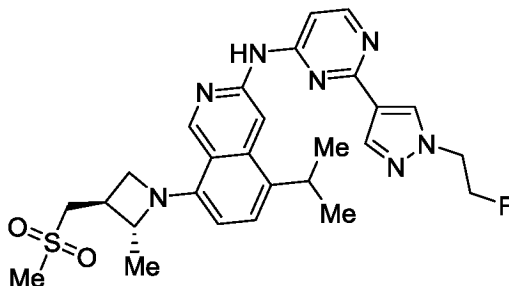
20 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,70 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,32-5,25 (m, 2H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,21 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,68-3,34 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 9H);

25 MS *m/z* (ESI): 574,2 [M+H]⁺.

Пример 27

N-(2-(1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



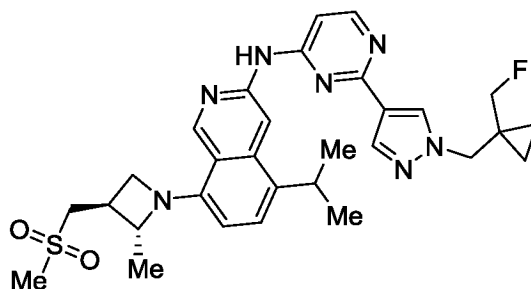
5 N-(2-(1-(2-Фторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,37-8,35 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 10 4,89 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,67-3,31 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 1,44-1,33 (m, 9H);

MS *m/z* (ESI): 538,2 [M+H]⁺.

Пример 28

15 N-(2-(1-((1-(Фторметил)циклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

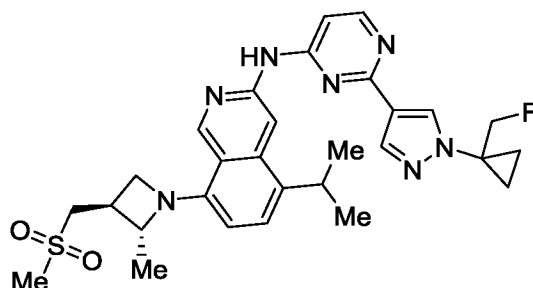


20 N-(2-(1-((1-(Фторметил)циклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

MS *m/z* (ESI): 578,2 [M+H]⁺.

Пример 29

25 N-(2-(1-(1-(Фторметил)циклопропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



N-(2-(1-(1-(Фторметил)циклопропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

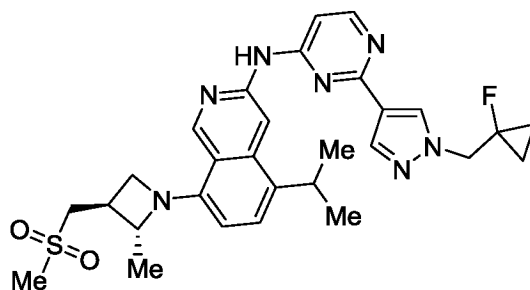
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38-8,32 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,68 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 11H), 1,31-1,26 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 564,2 [M+H]⁺.

10

Пример 30

N-(2-(1-((1-Фторциклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



15

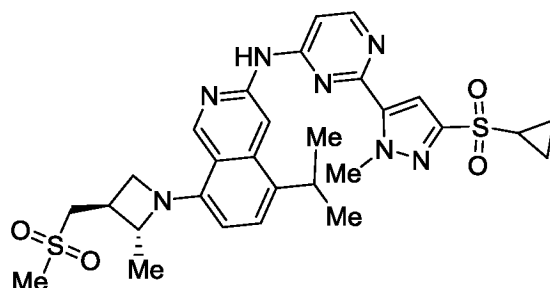
N-(2-(1-((1-Фторциклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15 или 11.

MS m/z (ESI): 564,2 [M+H]⁺.

Пример 31

20

N-(2-(3-(Циклопропилсульфонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

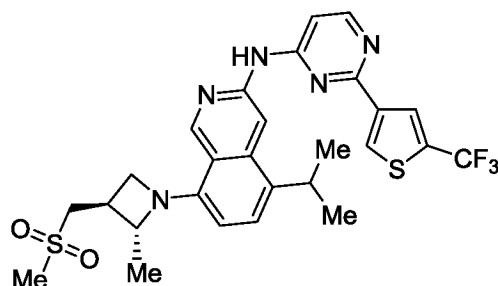


N-(2-(3-(Циклопропилсульфонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

5 MS m/z (ESI): 610,2 [M+H]⁺.

Пример 32

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(5-(трифторметил)тиен-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин

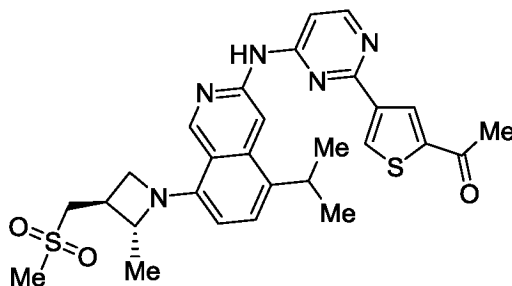


10 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(5-(трифторметил)тиен-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 576,2 [M+H]⁺.

Пример 33

15 1-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)тиен-2-ил)этан-1-она



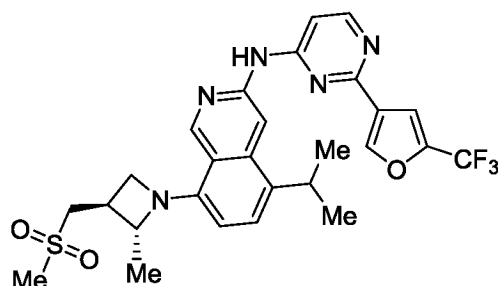
20 1-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)тиен-2-ил)этан-1-он получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,36 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52-8,40 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,66 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,52-1,22 (m, 10H);

5 MS m/z (ESI): 550,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 34

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(5-(трифторметил)фуран-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин

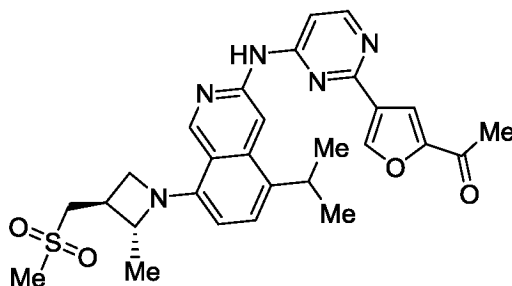


10 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(5-(трифторметил)фуран-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 560,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 35

15 1-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)фуран-2-ил)этан-1-она



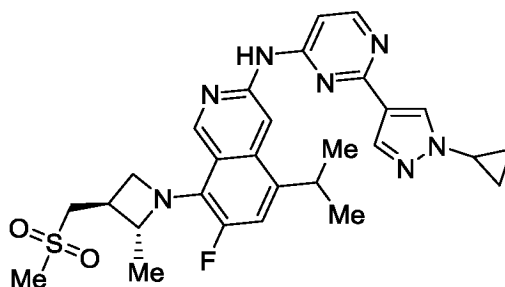
20 1-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)фуран-2-ил)этан-1-он получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,31 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 9,04 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,62-3,41 (m, 7H), 2,93 (d, $J = 2,6$ Гц, 3H), 1,40-1,25 (m, 9H), 1,17 (s, 1H);

MS m/z (ESI): 534,2 [M+H]⁺.

Пример 36

Получение N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-7-фтор-5-
 5 изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-
 ил)изохинолин-3-амин

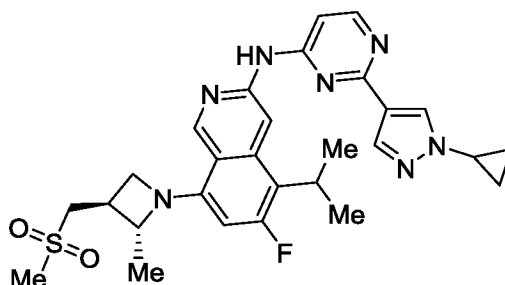


N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-7-фтор-5-изопропил-
 8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин
 получали в соответствии с примером 15.

10 MS m/z (ESI): 550,2 [M+H]⁺.

Пример 37

Получение N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-
 15 изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-
 ил)изохинолин-3-амин

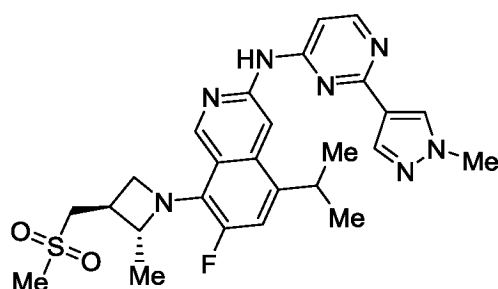


15 N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-
 8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин
 получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 550,2 [M+H]⁺.

20 Пример 38

Получение 7-фтор-5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-
 ((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

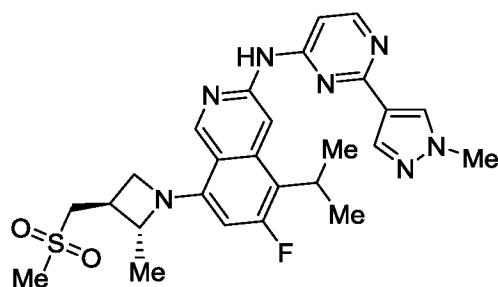


7-Фтор-5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

5 MS m/z (ESI): 524,2 [M+H]⁺.

Пример 39

Получение 6-фтор-5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



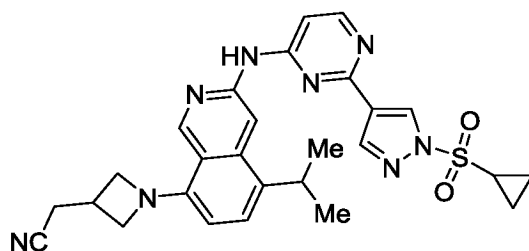
10 6-Фтор-5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,35 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,73 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,63-3,48 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,82 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 524,2 [M+H]⁺.

Пример 40

20 Получение 2-(1-(3-((2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила



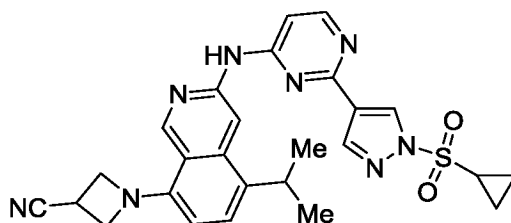
2-(1-(3-((2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15 или 1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,38 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,81-8,74 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 7H), 1,32-1,21 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 529,2 [M+H] $^+$.

Пример 41

10 Получение 1-(3-((2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-карбонитрила

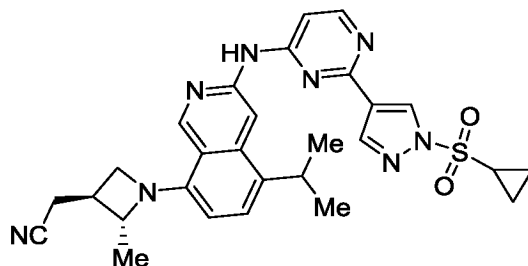


15 1-(3-((2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-карбонитрил получали в соответствии с примером 15 или 1.

MS m/z (ESI): 515,2 [M+H] $^+$.

Пример 42

20 Получение 2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрила



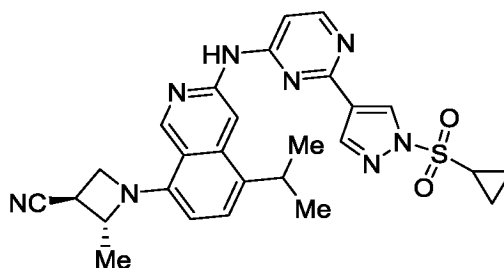
25 2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15 или 1.

MS m/z (ESI): 543,2 [M+H] $^+$.

Пример 43

Получение (2R,3S)-1-(3-((2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-

ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-
карбонитрила



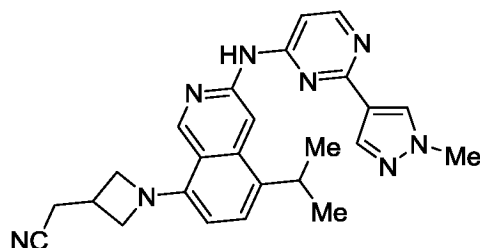
(2R,3S)-1-(3-((2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-
ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-карбонитрил получали
5 в соответствии с примером 15 или 1.

MS m/z (ESI): 529,2 [M+H]⁺.

Пример 44

Получение 2-(1-(5-изопропил-3-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-
ил)амино)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила

10



2-(1-(5-Изопропил-3-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-
ил)амино)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с
примером 15.

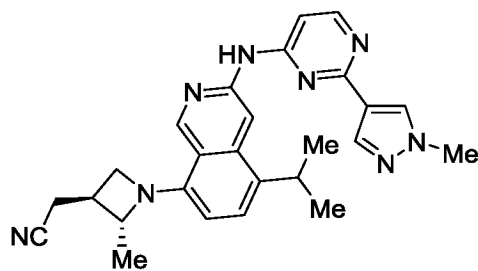
15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 3,98-3,87 (m, 5H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,97 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 6H);

MS m/z (ESI): 439,2 [M+H]⁺.

20

Пример 45

Получение 2-((2R,3S)-1-(5-изопропил-3-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-
ил)амино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрила

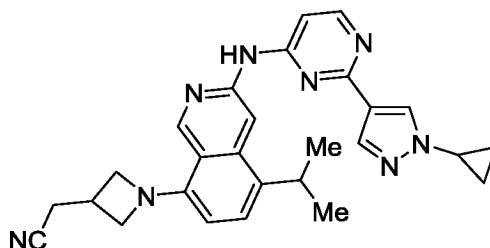


2-((2R,3S)-1-(5-Изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15.

5 MS m/z (ESI): 453,2 [M+H]⁺.

Пример 46

Получение 2-(1-(3-((2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила

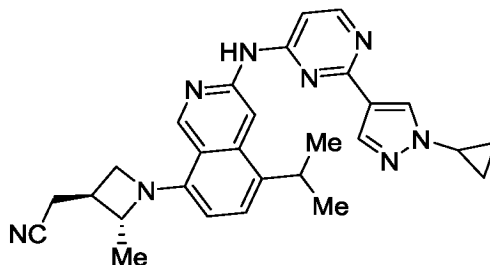


10 2-(1-(3-((2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 465,2 [M+H]⁺.

Пример 47

15 Получение 2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрила

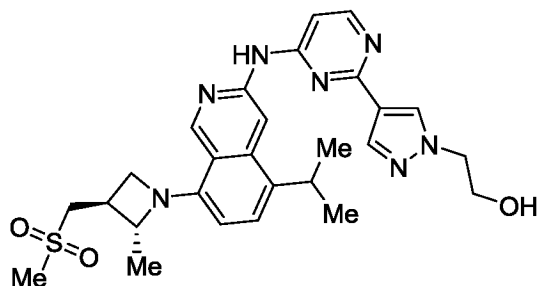


20 2-((2R,3S)-1-(3-((2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 479,2 [M+H]⁺.

Пример 48

Получение 2-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-
1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола



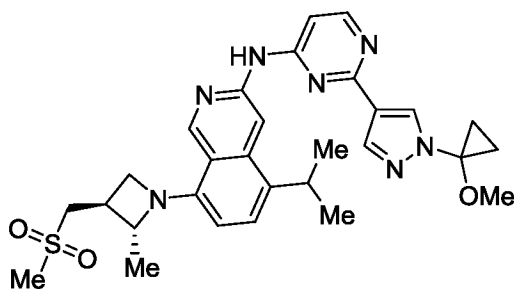
5 2-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-
1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол получали в соответствии с примером 11 или 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,59
10 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 3H), 3,87-3,51 (m, 6H), 3,00 (s, 3H),
2,91-2,88 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,31-1,26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 536,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 49

15 Получение 5-изопропил-N-(2-(1-(1-метоксициклопропил)-1H-пиразол-4-
ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-
ил)изохинолин-3-амин



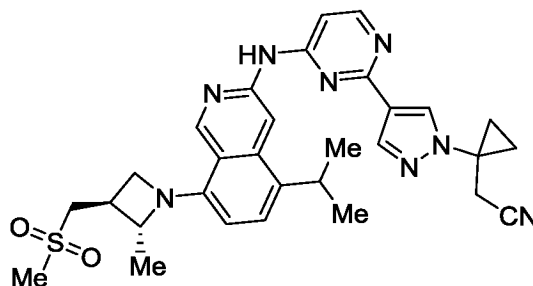
20 5-Изопропил-N-(2-(1-(1-метоксициклопропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-
ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-
амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,61 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,78 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 12H);

25 MS m/z (ESI): 562,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 50

Получение 2-(1-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопропил)ацетонитрила



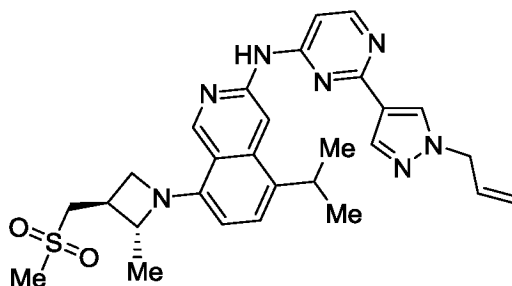
5 2-(1-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопропил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 11 или 15.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,17 (s, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 10H), 1,19-1,13 (m, 3H);

MS *m/z* (ESI): 571,3 [M+H]⁺.

15 Пример 51

Получение N-(2-(1-аллил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



20 N-(2-(1-Аллил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

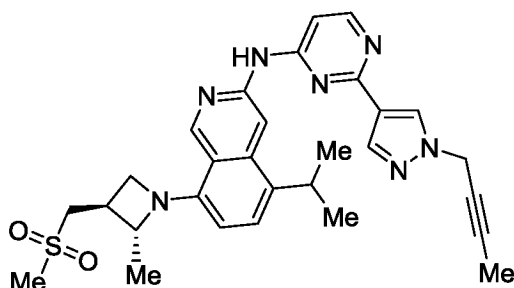
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,37-8,30 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,34-5,15 (m, 3H), 4,86 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,66-3,52 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 532,2 [M+H]⁺.

Пример 52

Получение N-(2-(1-(бут-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

5



N-(2-(1-(Бут-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

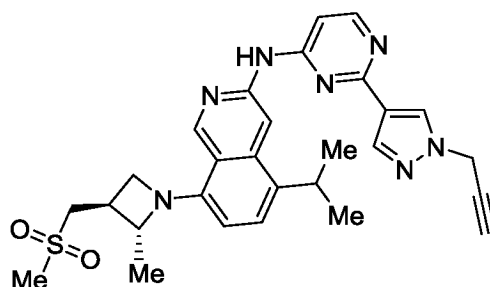
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,59 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,66-3,51 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 544,2 [M+H]⁺.

15

Пример 53

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(проп-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(проп-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

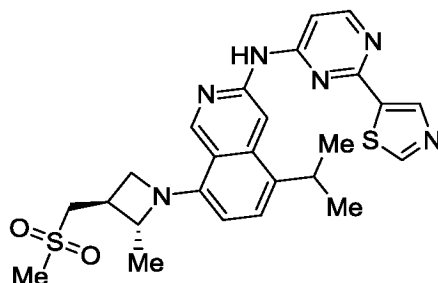
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37-8,35 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,59 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,66-3,52 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H);

25

MS m/z (ESI): 530,2 [M+H]⁺.

Пример 54

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



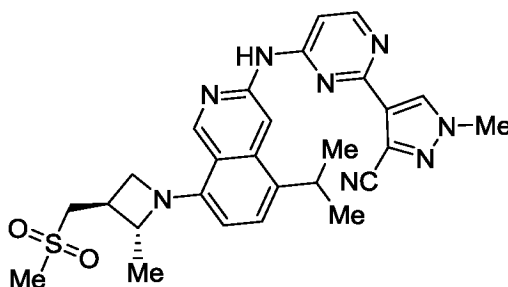
5 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(тиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,46 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 3,70-3,68 (m, 2H), 3,63-3,45 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,89 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,38-1,35 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 509,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 55

15 4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила



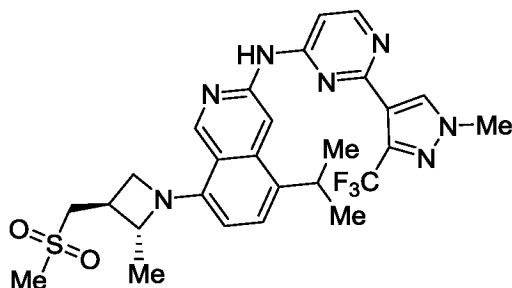
20 4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,30 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,68-3,49 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,35-1,29 (m, 6H);

25 MS m/z (ESI): 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 56

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амина



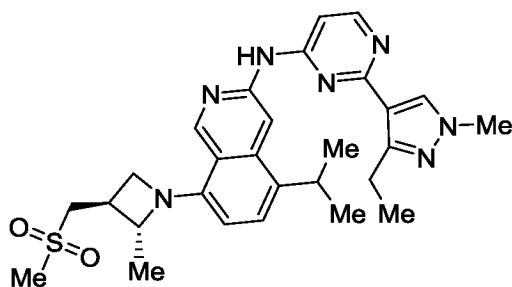
5 5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50-8,33 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,36-1,32 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 574,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 57

15 Получение N-(2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



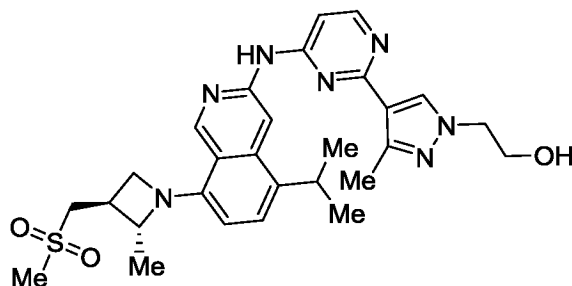
N-(2-(3-Этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,08 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,21 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,59-3,49 (m, 3H), 3,04-2,99 (m, 5H), 2,93-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,22-1,17 (m, 3H);

25 MS m/z (ESI): 534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 58

Получение 2-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-
 метил-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола



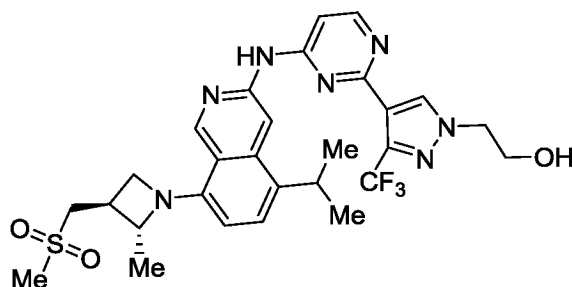
5 2-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-
 метил-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол получали в соответствии с примером 11 или 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,23 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,21 (br s, 1H), 6,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,23-4,12 (m, 3H), 3,82-3,49 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 550,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 59

15 Получение 2-(4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-
 (трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ола



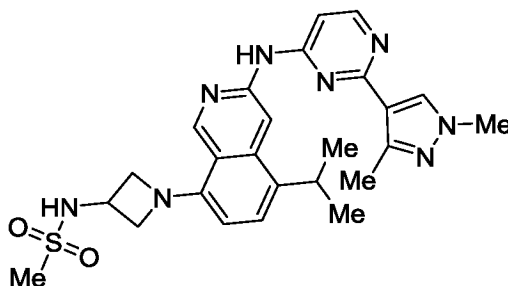
20 2-(4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-
 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3-
 (трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)этан-1-ол получали в соответствии с примером 11
 или 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,58-3,43 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,36-1,32 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 604,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 60

Получение N-(1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамида



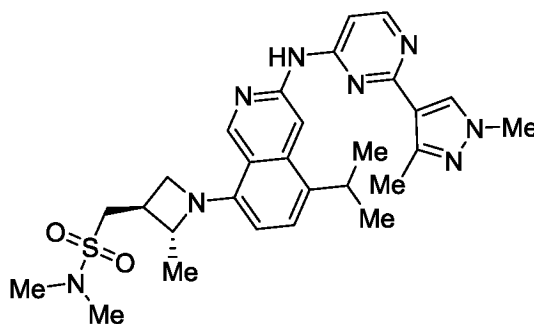
5 N-(1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамид получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,07 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,54 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,56-3,53 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 61

15 Получение 1-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N,N-диметилметансульфонамида



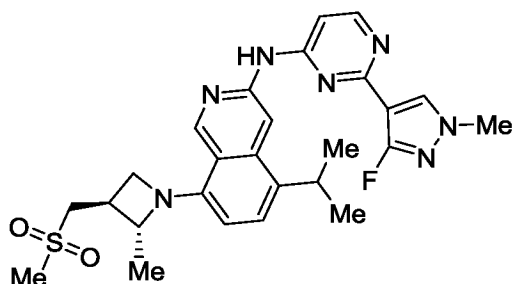
20 1-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N,N-диметилметансульфонамид получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,53 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 549,3 [M+H]⁺.

Пример 62

Получение N-(2-(3-фтор-1-метил-1H-пиразолил-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амина



5

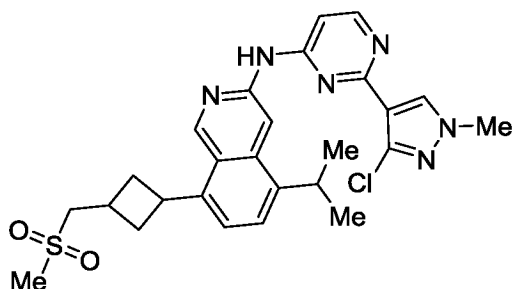
N-(2-(3-Фтор-1-метил-1H-пиразолил-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,67 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66-3,50 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,33-1,26 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 524,2 [M+H]⁺.

Пример 63

15 Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)циклобутил)изохинолин-3-амина



20 N-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)циклобутил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

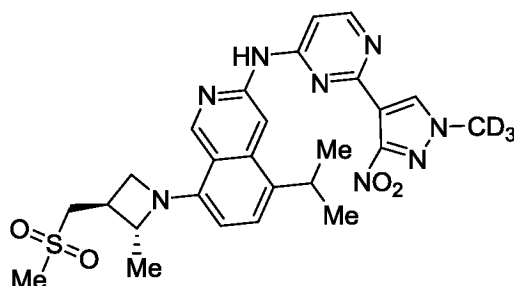
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,24 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 9,17 (d, J = 24,3 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,41-7,22 (m, 2H), 4,51-4,08 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,58 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,31-3,27 (m, 3H), 2,97 (d, J = 10,9 Гц, 3H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,34 (dd, J = 6,7; 3,5 Гц, 6H);

25

MS m/z (ESI): 525,2 [M+H]⁺.

Пример 64

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(метил-d3)-3-нитро-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



5

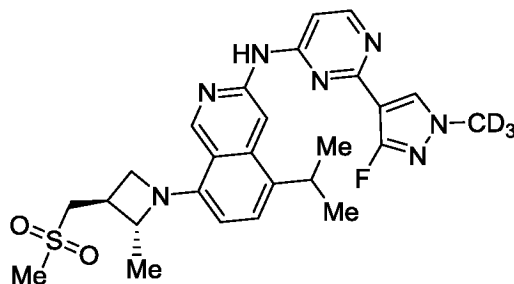
5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-(метил-d3)-3-нитро-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 554,2 [M+H]⁺.

10

Пример 65

Получение N-(2-(3-фтор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин



15

N-(2-(3-Фтор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

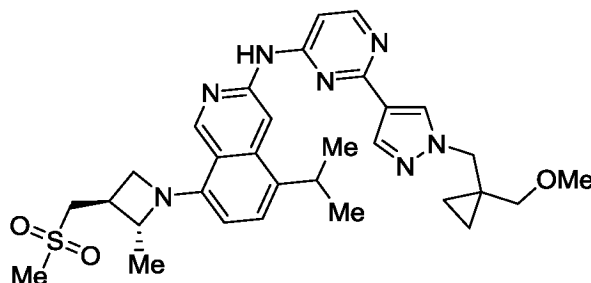
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,67 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 3,71-3,48 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 14,3; 7,2 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,31 (dd, J = 6,5; 5,0 Гц, 6H);

20

MS m/z (ESI): 527,2 [M+H]⁺.

Пример 66

Получение 5-изопропил-N-(2-(1-((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



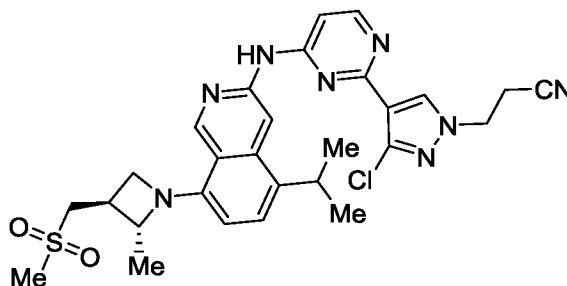
5 5-Изопропил-N-(2-(1-((1-(метоксиметил)циклопропил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,21 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 10 6,58 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,27-4,09 (m, 3H), 3,68-3,51 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,40-1,33 (m, 6H), 0,74-0,65 (m, 2H), 0,61-0,48 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 590,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 67

15 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила



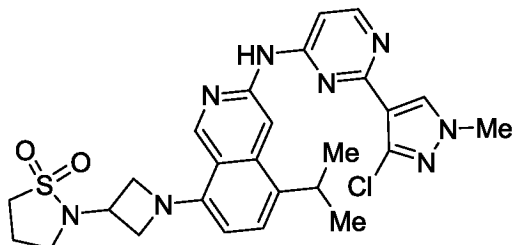
20 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил получали в соответствии с примером 11 или 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60-8,37 (m, 3H), 7,51-7,30 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 25 1,35-1,19 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 579,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 68

Получение 2-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-
 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)изотиазолидин-1,1-диоксида



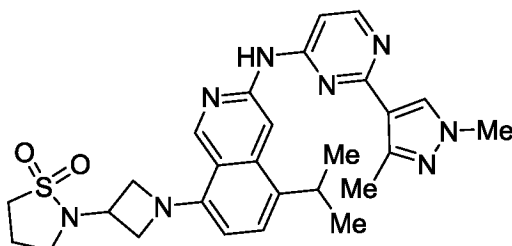
5 2-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-
 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)изотиазолидин-1,1-диоксид получали в
 соответствии с примером 15.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (d,
 10 *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,1 Гц,
 1H), 4,46-4,31 (m, 3H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,43 (t, *J* =
 6,6 Гц, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H);

MS *m/z* (ESI): 553,2 [M+H]⁺.

Пример 69

15 Получение 2-(1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-
 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)изотиазолидин-1,1-диоксида



2-(1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-
 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)изотиазолидин-1,1-диоксид получали в
 соответствии с примером 15.

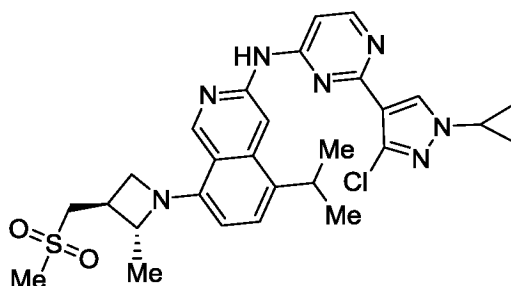
20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d,
J = 5,9 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,47 (d, *J*
 = 8,0 Гц, 1H), 4,41-4,30 (m, 3H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,43
 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 3,32-3,24 (m, 3H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,33 (d, *J* =
 6,8 Гц, 6H);

25 MS *m/z* (ESI): 533,2 [M+H]⁺.

Пример 70

Получение N-(2-(3-хлор-1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-

изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



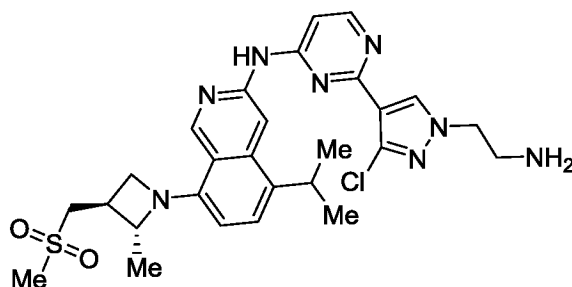
N-(2-(3-Хлор-1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин
5 получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,66-3,48 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,32 (dd, $J = 6,7; 4,9$ Гц, 6H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 566,2 [M+H] $^+$.

Пример 71

Получение N-(2-(1-(2-аминоэтил)-3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

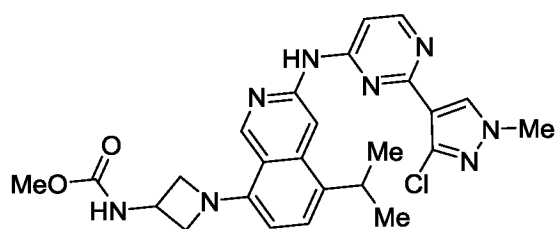


N-(2-(1-(2-Аминоэтил)-3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

MS m/z (ESI): 569,2 [M+H] $^+$.

Пример 72

Получение метил-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)карбамата



Метил-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)карбамат получали в соответствии с примером 15.

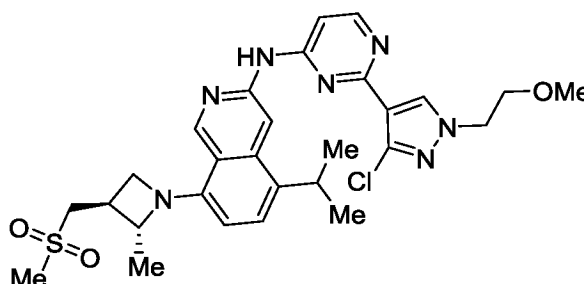
5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,17 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,57-4,42 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 5H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H);

MS m/z (ESI): 507,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Пример 73

Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



15

N-(2-(3-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

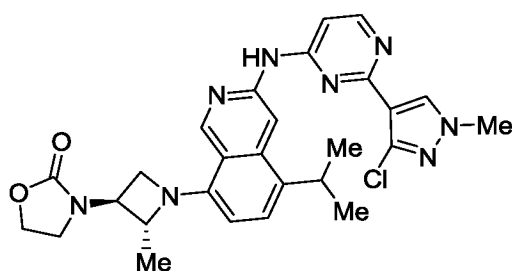
20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,36-4,28 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,73 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,33-1,27 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 584,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 74

25

Получение 3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)оксазолидин-2-она



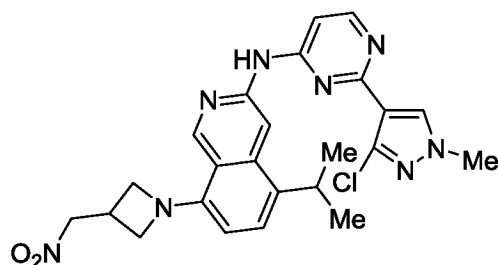
3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)оксазолидин-2-он получали в соответствии с примером 15.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,58 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,24 (t, *J* = 6,0 Гц, 6H);

MS *m/z* (ESI): 533,2 [M+H]⁺.

Пример 75

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

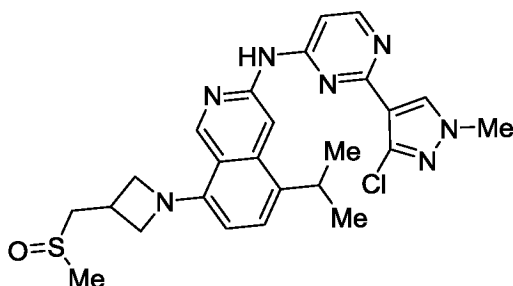


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS *m/z* (ESI): 493,2 [M+H]⁺.

Пример 76

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метилсульфинил<сульфенил>)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

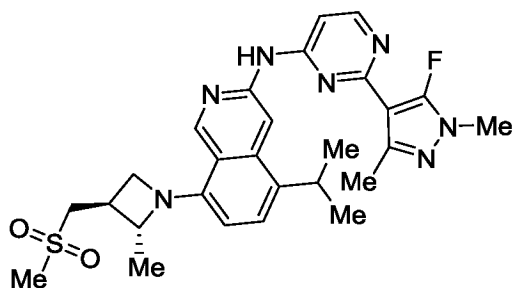


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-((метилсульфинил<сульфенил>)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

5 MS m/z (ESI): 510,2 [M+H]⁺.

Пример 77

Получение N-(2-(5-фтор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



10

N-(2-(5-Фтор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

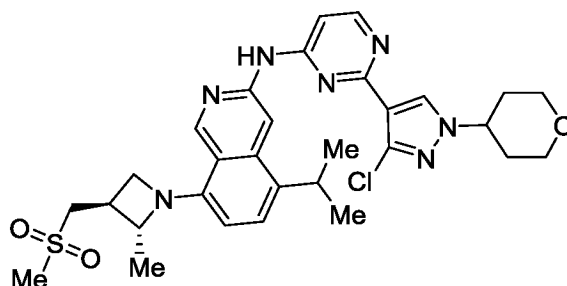
15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,67 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,58-3,49 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,29 (t, J = 6,1 Гц, 6H);

MS m/z (ESI): 538,2 [M+H]⁺.

20

Пример 78

Получение N-(2-(3-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



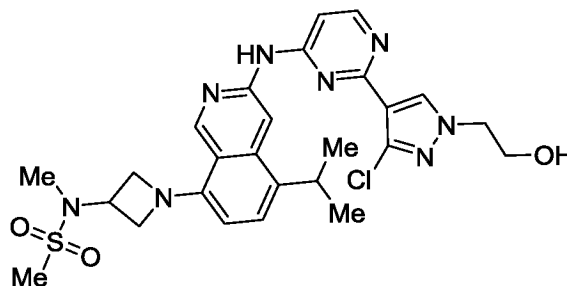
N-(2-(3-Хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42-8,40 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,28 (br s, 1H), 6,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,65-3,43 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 4H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H); MS m/z (ESI): 610,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Пример 79

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



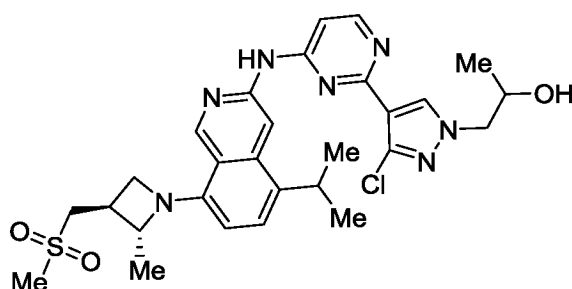
15

N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 11 или 15.

- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,15 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 4,28-4,15 (m, 4H), 3,84-3,75 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 6H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H); MS m/z (ESI): 571,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 80

- 25 Получение 1-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола



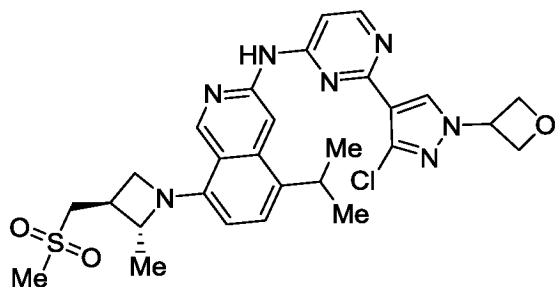
1-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол получали в соответствии с примером 11 или 15.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,68 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,24-4,17 (t, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,36-1,28 (m, 6H), 1,10 (d, $J = 5,8$ Гц, 3H);

10 MS m/z (ESI): 584,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 81

Получение N-(2-(3-хлор-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



15

N-(2-(3-Хлор-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11 или 15.

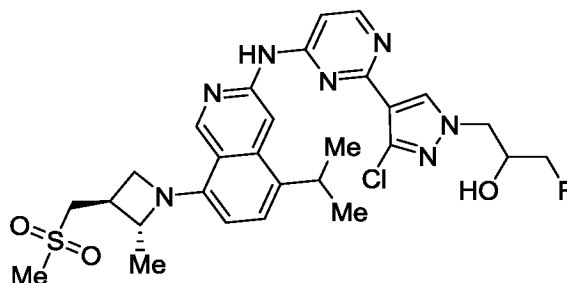
20 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61-5,50 (m, 1H), 4,93-4,82 (m, 4H), 4,61 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,62-3,39 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,36 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,25-1,14 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 582,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Пример 82

Получение 1-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпропан-2-ола

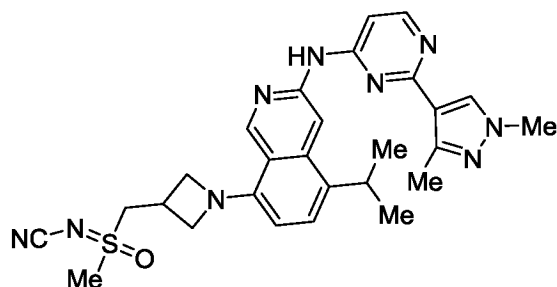


5 1-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)-метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпропан-2-ол получали в соответствии с примером 11.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,67 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,49-4,11 (m, 6H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,35-1,27 (m, 6H); MS m/z (ESI): 602,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 83

15 Получение N-(((1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-l6-сульфанилиден)цианамида

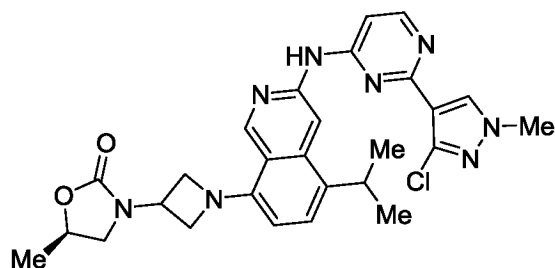


20 N-(((1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-l6-сульфанилиден)цианамид получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,07 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,13 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 4H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 3H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H); MS m/z (ESI): 530,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 84

Получение (R)-3-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-5-метилоксазолидин-2-она



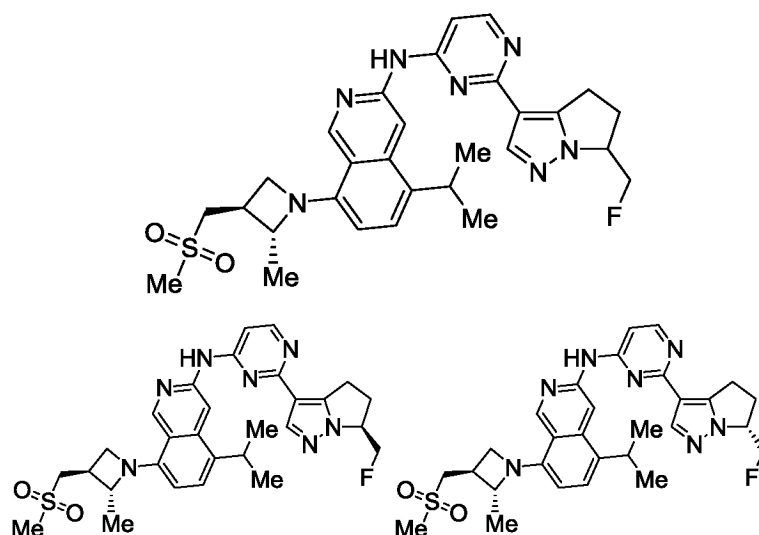
(R)-3-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-5-метилоксазолидин-2-он получали в соответствии с примером 15.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,10 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,21 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,74-4,57 (m, 2H), 4,32 (dd, $J = 16,5; 8,2$ Гц, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,87 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,29 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 1,23 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H);

MS m/z (ESI): 533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 85

N-(2-(6-(Фторметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (в виде пары энимеров)



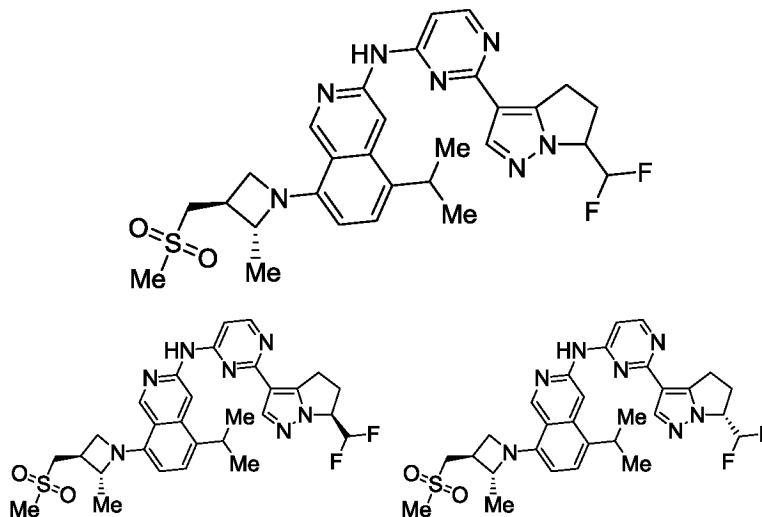
N-(2-(6-(Фторметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 564,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 86

N-(2-(6-(Дифторметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (в виде пары эпимеров)

5



N-(2-(6-(Дифторметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

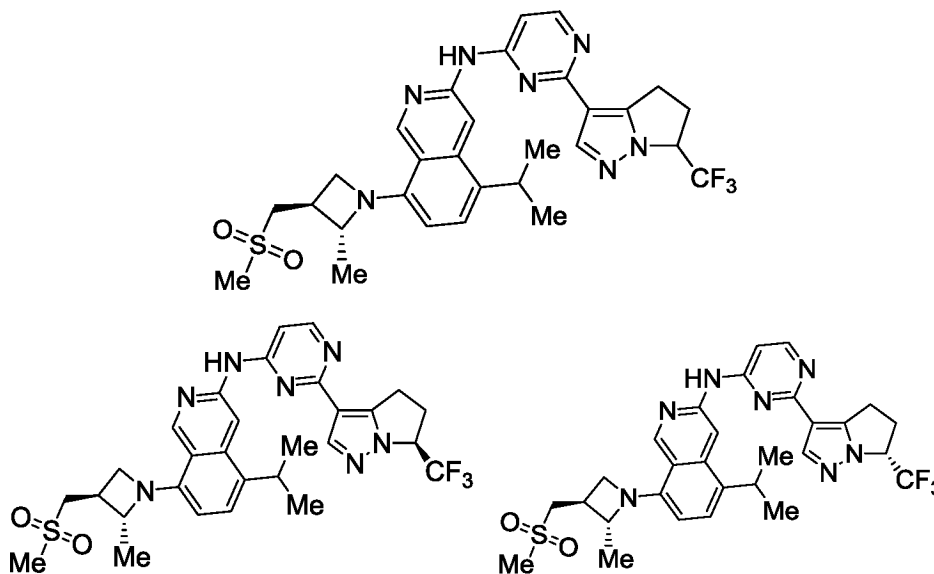
10

MS m/z (ESI): 582,2 [M+H]⁺.

Пример 87

5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(6-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин (в виде пары эпимеров)

15



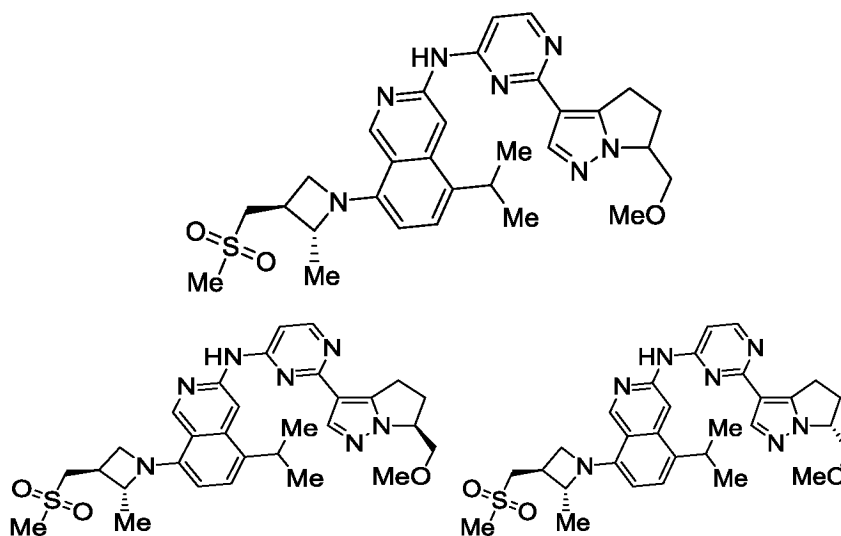
5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(6-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 600,2 [M+H]⁺.

5

Пример 88

5-Изопропил-N-(2-(6-(метоксиметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (в виде пары энимеров)



10

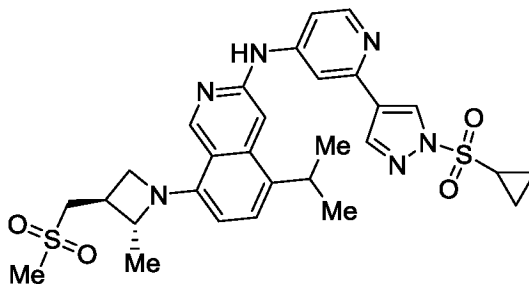
5-Изопропил-N-(2-(6-(метоксиметил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 576,2 [M+H]⁺.

15

Пример 89

Получение N-(2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



20

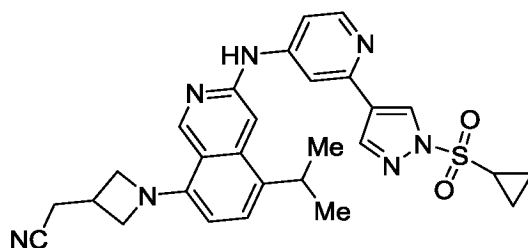
N-(2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 1 или 15.

MS m/z (ESI): 595,2 [M+H]⁺.

Пример 90

Получение 2-(1-(3-((2-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила

5



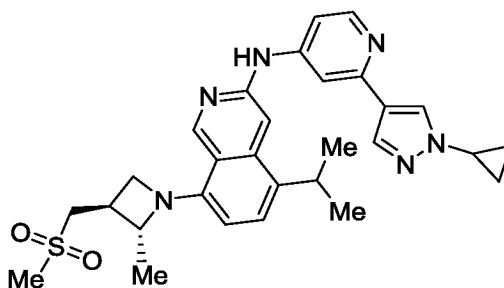
2-(1-(3-((2-(1-(Циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 1 или 15.

MS m/z (ESI): 528,2 [M+H]⁺.

10

Пример 91

Получение N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



15

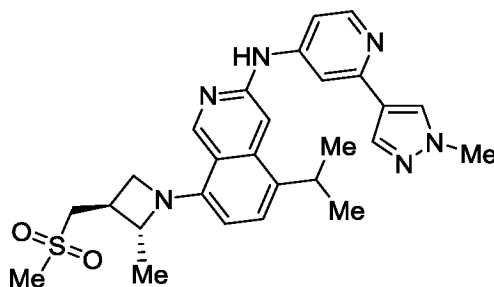
N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 531,2 [M+H]⁺.

Пример 92

Получение 5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

20



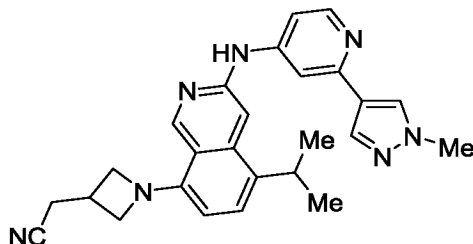
5-Изопропил-N-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 505,2 [M+H]⁺.

5

Пример 93

Получение 2-(1-(5-изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила

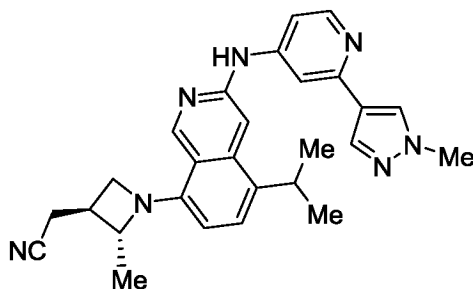


10 2-(1-(5-Изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 438,2 [M+H]⁺.

Пример 94

15 Получение 2-((2R,3S)-1-(5-изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрила



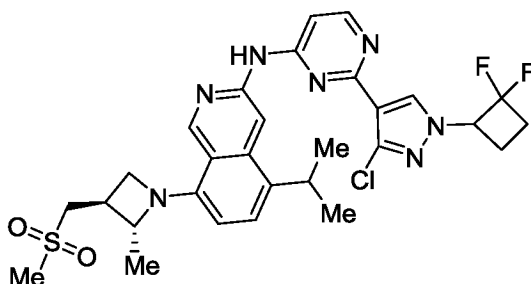
20 2-((2R,3S)-1-(5-Изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)ацетонитрил получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 452,2 [M+H]⁺.

20

Пример 95

Получение N-(2-(3-хлор-1-(2,2-дифторциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

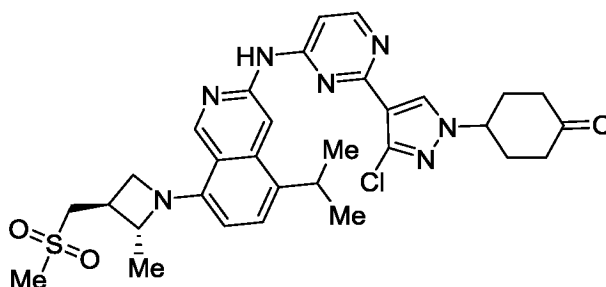


N-(2-(3-Хлор-1-(2,2-дифторциклобутил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11.

5 MS m/z (ESI): 616,2 [M+H]⁺.

Пример 96

Получение 4-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексан-1-она



10

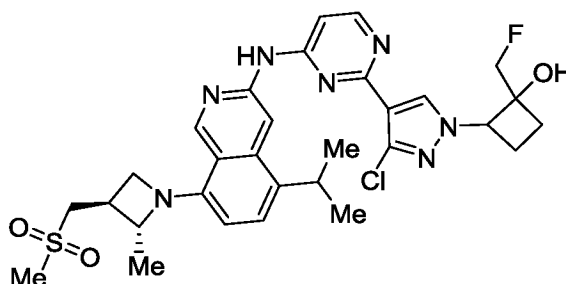
4-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)-метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексан-1-он получали в соответствии с примером 11.

MS m/z (ESI): 622,2 [M+H]⁺.

15

Пример 97

Получение 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(фторметил)циклобутан-1-ола



20

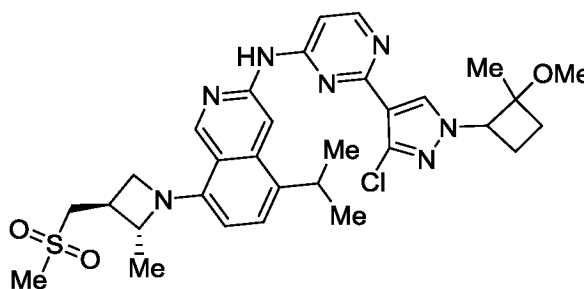
2-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)-метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-

(фторметил)циклобутан-1-ол получали в соответствии с примером 11.

MS m/z (ESI): 628,2 [M+H]⁺.

Пример 98

5 Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-метокси-2-метилциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

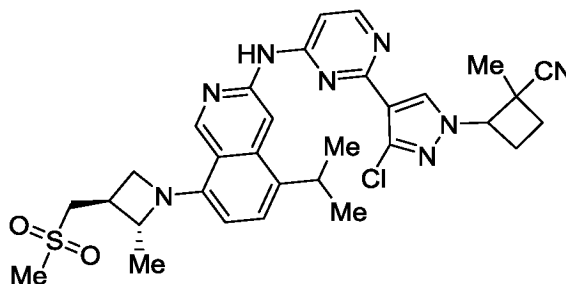


10 N-(2-(3-Хлор-1-(2-метокси-2-метилциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 11.

MS m/z (ESI): 624,2 [M+H]⁺.

Пример 99

15 Получение 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила

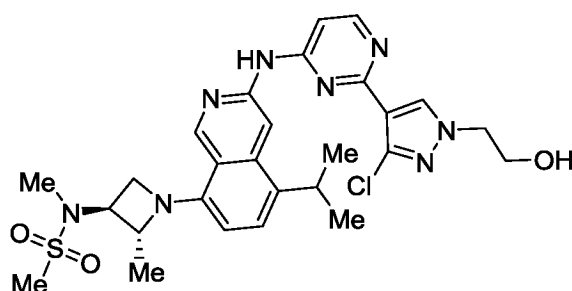


20 2-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)-метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил получали в соответствии с примером 11.

MS m/z (ESI): 619,2 [M+H]⁺.

Пример 100

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

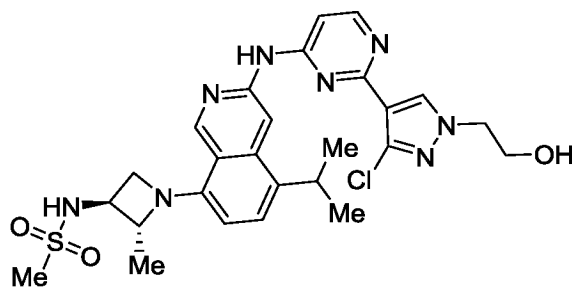


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 15.

5 MS m/z (ESI): 585,2 [M+H]⁺.

Пример 101

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида



10

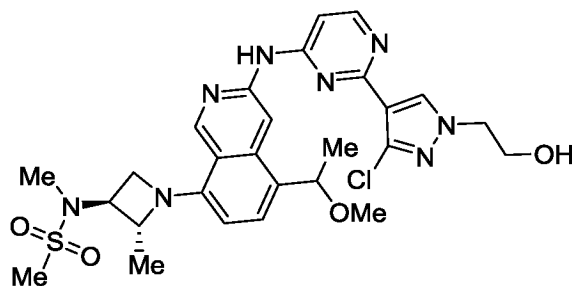
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 571,2 [M+H]⁺.

15

Пример 102

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(1-метоксиэтил)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



20

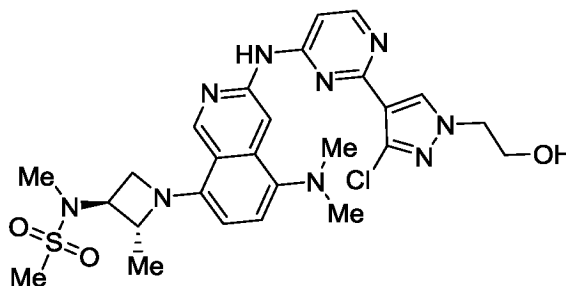
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(1-метоксиэтил)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-

метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 601,2 [M+H]⁺.

Пример 103

5 Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметиламино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



10 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметиламино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 15.

MS m/z (ESI): 586,2 [M+H]⁺.

Оценка посредством биологического тестирования

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

Пример тестирования 1. Определение ингибирующего эффекта соединений по настоящему изобретению в отношении активности мутантных вариантов киназ EGFR del19/T790M/C797S и EGFR L858R/T790M/C797S

20 Цель эксперимента. Цель данного примера тестирования заключается в исследовании ингибирующего действия соединений на активность мутантных вариантов киназ EGFR del19/T790M/C797S и EGFR L858R/T790M/C797S.

25 Исползованные в эксперименте устройства. Центрифугу (5810R) приобретали у Eppendorf, дозатор приобретали у Eppendorf или Rainin и микропланшетный ридер приобретали у BioTek (Соединенные Штаты Америки), а именно модель многофункционального микропланшетного ридера SynergyH1.

30 Способ осуществления эксперимента. В данном эксперименте использовали метод анализа киназ с применением гомогенной флуоресценции с разрешением по времени (HTRF) от Cisbio (Cisbio, № 62TK0PEB), при этом каталитическая реакция происходила между полипептидным субстратом тирозинкиназы (TK) и АТФ в

присутствии тирозинкиназы с мутацией EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, вещество подвергалось фосфорилированию, и активность киназы определяли путем измерения содержания фосфорилированного субстрата, образовавшегося во время реакции, и получали значение концентрации соединения, обеспечивающей полумаксимальное ингибирование, IC_{50} , активности мутантных вариантов киназы EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S.

Конкретные операции в ходе эксперимента приведены ниже.

Киназную реакцию проводили в белом 384-луночном планшете (Perkin Elmer, № 6008280) и в лунки добавляли по 1-5 мкл растворов соединений с разными концентрациями, которые готовили путем разбавления дважды дистиллированной водой (ddH_2O), содержащей 1% диметилсульфоксида (DMSO); в лунки положительного контроля добавляли по 1-5 мкл ddH_2O , содержащей 1% DMSO, после чего добавляли 1-5 мкл 0,5-5 нМ 4храствора мутантного варианта киназы EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, который готовили путем разбавления буфером для разбавления (5хбуфером для киназ, 6,65 мМ $MgCl_2$, 1,33 мМ $MnCl_2$, 1,33 мМ дитилтреит (DTT)); в лунки отрицательного контроля добавляли по 1-5 мкл буфера для разбавления; во все лунки добавляли по 1-5 мкл 4 мкМ 4храствора субстрата ТК, который готовили, используя 10хбуфер для разбавления, и наконец, чтобы начать взаимодействие, добавляли по 1-5 мкл 24 мкМ 4храствора АТФ, который был разбавлен буфером для разбавления; после взаимодействия при комнатной температуре в течение 120 минут в каждую лунку добавляли по 10 мкл раствора для обнаружения (16 нМ раствора антитела к ТК, 0,5 мкМ раствора XL665), в полученном растворе осуществляли взаимодействие при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 20 минут и затем определяли значение хемилюминесценции, используя микропланшетный ридер Synergy H1 от BioTek.

Метод обработки экспериментальных данных

Данные по выраженному в процентах значению ингибирования для обработанных соединений лунок рассчитывали относительно лунок положительного контроля (контрольных лунок с DMSO) и лунок отрицательного контроля (без добавления киназы) в данном планшете {уровень ингибирования в % = $100 - [(значение для тестируемого соединения - значение для отрицательного контроля)] / (значение для положительного контроля - значение для отрицательного контроля) \times 100$ }. Чтобы аппроксимировать данные по разным концентрациям и соответствующим выраженным в процентах уровням ингибирования к 4-

параметрическому нелинейному логистическому уравнению для расчета значений IC_{50} , применяли программное обеспечение GraphPad Prism. Конкретные данные показаны ниже в Таблице 1 и Таблице 2.

Таблица 1

Номер примера	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC_{50} (нМ)
1	0,51
14	0,73
15	1,90
17	0,71
19	1,00
20	0,92
21	0,60
24	0,30
26	1,00
27	1,90
66	0,17

5

Таблица 2

Номер примера	EGFR (del19/T790M/C797S) IC_{50} (нМ)
1	0,58
3	9,40
14	3,60
15	2,50
17	3,00
18	9,10
19	2,50
20	6,20
21	3,90
24	3,60
27	8,90
48	4,20
54	7,50

Представленные выше данные показывают, что соединения в данном примере настоящего изобретения характеризуются хорошими ингибирующими эффектами в отношении лекарственно устойчивых мутантных вариантов киназ EGFR L858R/T790M/C797S и EGFR del19/T790M/C797S.

5 **Пример тестирования 2. Анализ ингибирования пролиферации клеток**

Цель эксперимента. Цель данного примера тестирования заключается в исследовании ингибирующего действия соединений на пролиферацию разных линий клеток, имеющих EGFR с обуславливающей лекарственную устойчивость мутацией C797S: Va/F3 EGFR Del19/T790M/C797S, Va/F3 EGFR L858R/T790M/C797S и Va/F3 EGFR Del19/C797S.

Использованные в эксперименте устройства:

центрифуга (5810R от Eppendorf),

микропланшетный ридер (Synergy H1 от BioTek),

дозатор (от Eppendorf или Rainin),

15 инкубатор с углекислым газом (Thermo 311),

счетчик клеток (Life Countess II).

Использованные в эксперименте реагенты и расходные материалы:

клетки Va/F3 EGFR Del19/T790M/C797S приобретали у KYinno Biotechnology Co., Ltd.;

20 клетки Va/F3 EGFR Del19/C797S приобретали у CoBioer Biosciences Co., Ltd.;

клетки Va/F3 EGFR L858R/T790M/C797S приобретали у CoBioer Biosciences Co., Ltd.;

Cell Titer-Glo приобретали у Promega, номер по каталогу G7573;

среду 1640 от Мемориального института Розуэлла Парка (RPMI 1640)

25 приобретали у Gibco, номер по каталогу 22400089;

фетальную телячью сыворотку (FBS) приобретали у Gibco, номер по каталогу 10091148;

планшеты для культивирования клеток приобретали у Corning, номер по каталогу 3610.

30 Способ осуществления эксперимента

Ингибирующее действие соединения на пролиферацию разных линий клеток, имеющих EGFR с обуславливающей лекарственную устойчивость мутацией C797S, определяли, используя метод с применением Cell Titer-Glo. Разные линии клеток культивировали в полной культуральной среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, в условиях, предусматривающих 37°C и 5% CO₂, клетки собирали 35 посредством центрифугирования, когда они выросли до определенной

плотности, и после подсчета плотность клеток корректировали до соответствующего уровня, клетки распределяли по лункам белого 96-луночного планшета из расчета 90 мкл/лунка и культивировали в инкубаторе с поддержанием 37°C, 5% CO₂ в течение ночи, полученные растворы соединений с разными концентрациями добавляли из расчета 10 мкл/лунка, обеспечивали соответствующие контроли с добавлением растворителя и все лунки культивировали в инкубаторе с поддержанием 37°C, 5% CO₂ в течение 72 часов, в каждую лунку добавляли по 50 мкл раствора CellTiter-Glo, встряхивали и перемешивали до однородности, инкубировали в защищенном от света месте в течение 10 минут и для считывания применяли микропланшетный ридер Synergy H1 от BioTek.

Метод обработки экспериментальных данных

Значение сигнала люминесценции применяли для расчета уровня ингибирования. Чтобы аппроксимировать значения концентрации и уровня ингибирования к кривой нелинейной регрессии для получения значения IC₅₀, применяли GraphPad Prism, как подробно показано ниже в Таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Пример	Ba/F3 EGFR Del19_T790M_C797S IC ₅₀ (нМ)
1	10,0
3	5,5
11	7,2
24	10,0
25	14,0
61	9,1
70	11,0
73	11,0
74	14,0
78	12,0
79	7,7
80	10,0

Таблица 4

Пример	Ba/F3 EGFR Del19_C797S IC ₅₀ (нМ)
--------	---

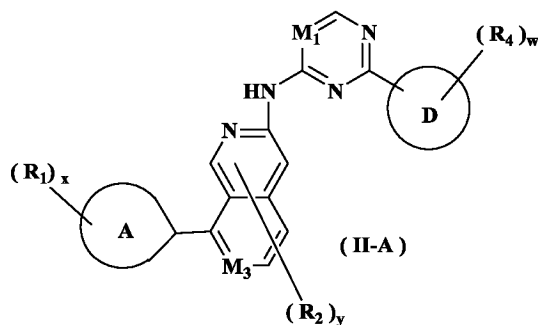
1	14
3	10
10	60
11	24
12	56
13	82
14	54
15	41
21	96
22A	95
24	29
25	54
26	78
27	40
29	64
39	73
40	70
48	85
49	41
50	51
51	41
52	49
53	49
54	32
55	25
56	10
57	26
58	52
59	62
60	26
61	24
62	40
63	30
64	62

65	84
66	78
67	20
68	21
69	51
70	10
71	96
72	77
73	8,5
74	14
75	28
76	63
77	12
78	27
79	11
80	17
81	50
82	33
83	74
84	93

Представленные выше данные показывают, что все соединения из данного примера характеризуются превосходным ингибирующим действием на пролиферацию Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S, Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S и Ba/F3 EGFR Del19/C797S.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (II-A), или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль:



где

M_1 представляет собой N или CH;

M_3 представляет собой N или CH;

кольцо D выбрано из гетероарила;

кольцо A выбрано из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила;

R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены; или два R_1 соединены с расположенными между ними атомами с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно

могут быть дополнительно замещены;

каждый R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

x равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

y равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

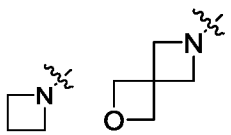
w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

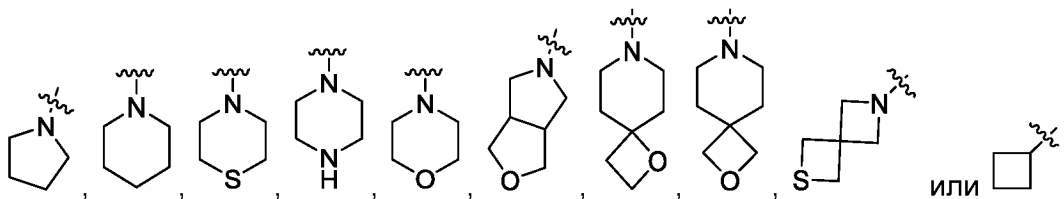
и каждый из r, m и n5 независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

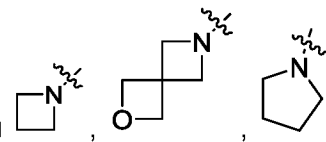
2. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

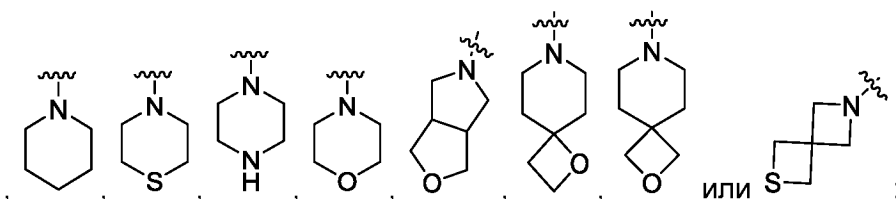
кольцо A выбрано из C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, при этом гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из атомов азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4;

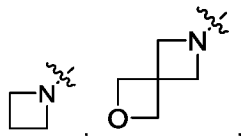
предпочтительно кольцо A представляет собой 4-10-членный гетероциклил; более предпочтительно кольцо A представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, 7-9-членный спирогетероциклил или 8-10-членный конденсированный гетероциклил;

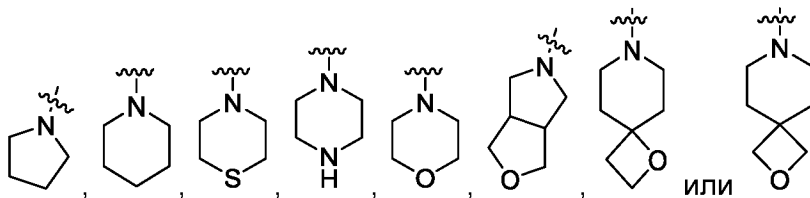
конкретно и предпочтительно кольцо A представляет собой ,

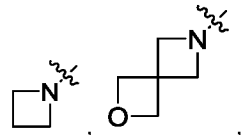


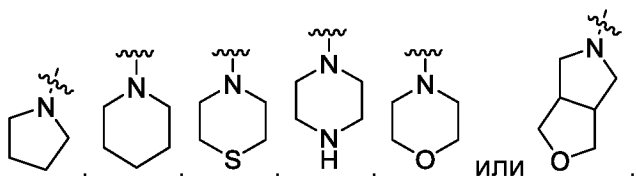
более предпочтительно кольцо A представляет собой 



еще более предпочтительно кольцо А представляет собой ,

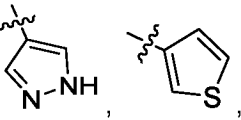


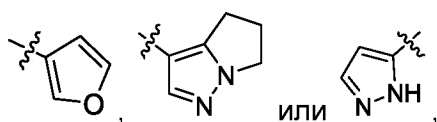
и еще более предпочтительно кольцо А представляет собой ,



3. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где

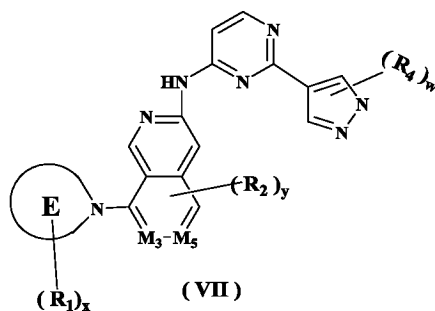
кольцо D выбрано из 5-8-членного гетероарила; более предпочтительно кольцо D представляет собой 5-членный гетероарил;

еще более предпочтительно кольцо D представляет собой ,



и еще более предпочтительно кольцо D представляет собой .

4. Соединение, представленное общей формулой (VII), или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль,



где

M_3 представляет собой N или CH;

M_5 представляет собой N или CH;

кольцо E представляет собой 4-10-членный гетероциклил; предпочтительно кольцо E представляет собой 4-10-членный гетероциклил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O, S или P;

R_1 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены; или два R_1 соединены с расположенными между ними атомами с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

каждый R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены;

x равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

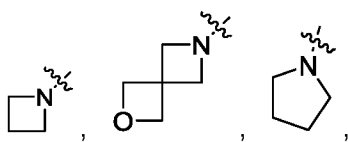
y равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

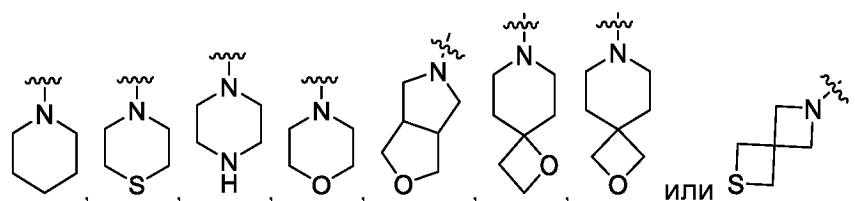
w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

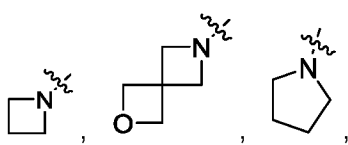
и каждый из p, m и n5 независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

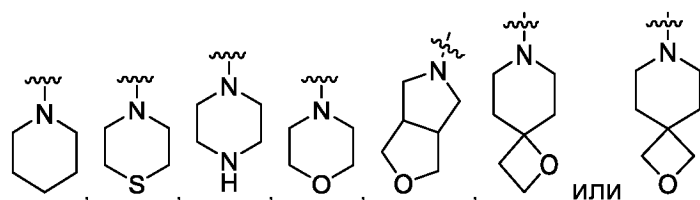
5. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически

приемлемая соль по п. 4, где кольцо E выбрано из 4-6-членного моноциклического гетероциклила, 7-9-членного спирогетероциклила или 8-10-членного конденсированного гетероциклила;

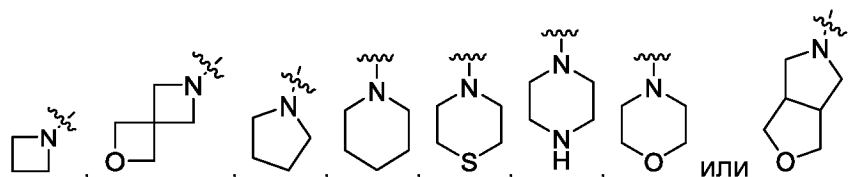
предпочтительно кольцо E представляет собой  ,



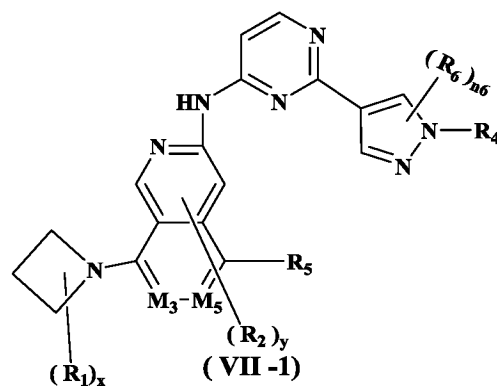
предпочтительно кольцо E представляет собой  ,



и более предпочтительно кольцо E представляет собой следующую группу:



6. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 4, где указанное соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-1):



где

R_5 выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино,

гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

предпочтительно R₅ выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

R₆ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

предпочтительно R₆ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃галогеналкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

и n₆ равняется 0, 1 или 2.

7. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где

R₁ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa}, -Se(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

или два R₁ соединены с расположенными между ними атомами с образованием C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

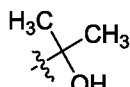
предпочтительно R₁ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного

гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

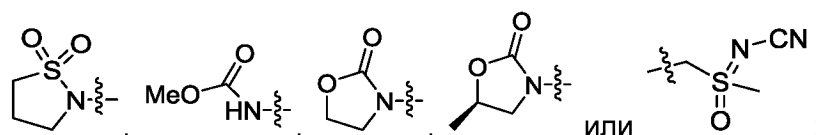
или два R₁ соединены с расположенными между ними атомами с образованием C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила и 5-14-членного гетероарила, и при этом C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

более предпочтительно R₁ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₈циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

еще более предпочтительно R₁ независимо выбран из -NHS(O)₂CH₃, -NCH₃S(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂N(CH₃)₂, -CH₂Se(O)₂CH₃, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂SOCH₃, -



CH₂NO₂, метила, атома водорода, метокси, циано, -CH₂OCH₃, -CH₂CN, -CH(CN)₂, -S(O)₂CH₃, оксо, гидроксила, -CH₂COCH₃, -COCH₃, -CH₂P(O)(CH₃)₂,



каждый R_{aa} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила;

предпочтительно каждый R_{aa} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{2-3} алкенил, C_{2-3} алкинил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{3-8} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-12} арил, 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-10} арила или 5-10-членного гетероарила.

8. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где

R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом amino, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6}

6галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

предпочтительно R₂ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₂алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa};

каждый R_{aa} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил, 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила;

предпочтительно каждый R_{aa} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₈циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил, 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного

гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила.

9. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где

R₄ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила, 5-14-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или несколькими R₄₋₁;

каждый R₄₋₁ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_{aa}, -P(O)_p(R_{aa})_{n5}, -S(O)_mR_{aa} или -C(O)R_{aa}; возможно, R₄₋₁ замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, дейтерированный C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси и C₁₋₆гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси или C₁₋₆гидроксиалкила;

предпочтительно R₄ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, -OR_a, -P(O)_p(R_a)_{n5}, -S(O)_mR_a или -C(O)R_a, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или несколькими R₄₋₁;

каждый R₄₋₁ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси,

C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$; возможно, R_{4-1} замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом амино, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, дейтерированный C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси и C_{1-3} гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси или C_{1-3} гидроксиалкила;

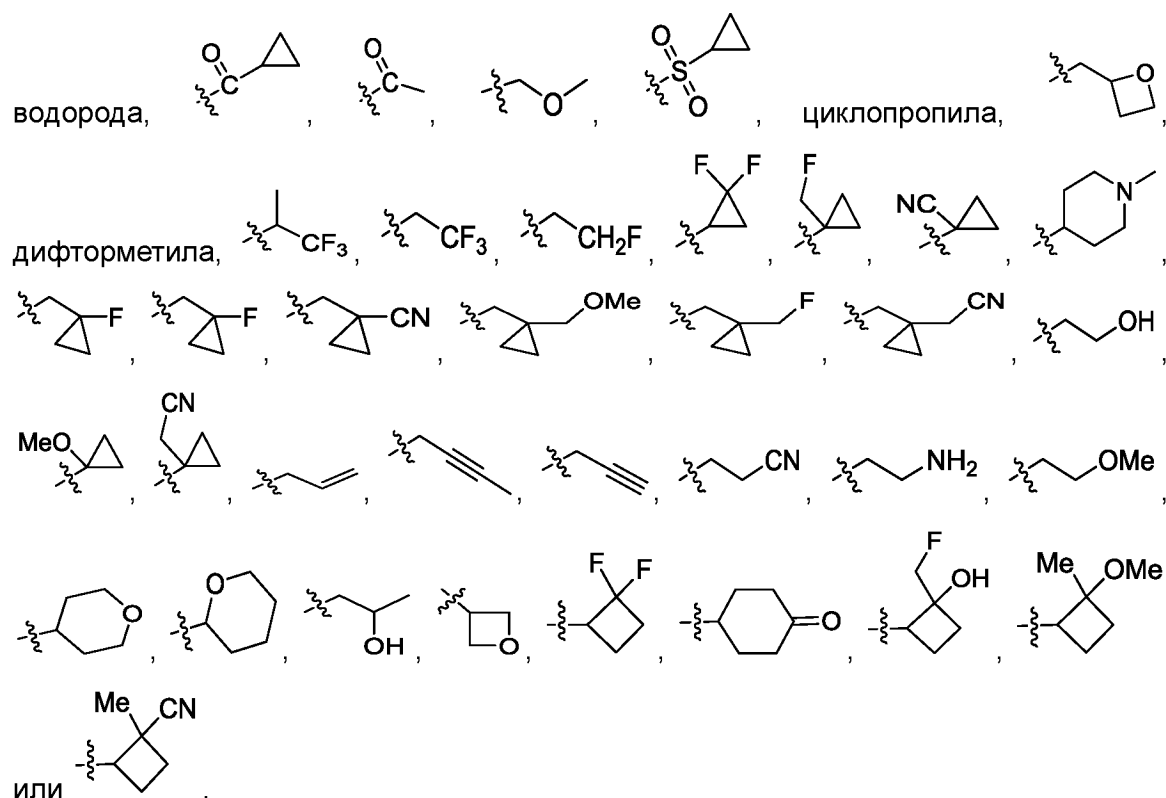
или R_4 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила, 5-14-членного гетероарила, $-OR_a$, $-P(O)_p(R_a)_{n5}$, $-S(O)_mR_a$ или $-C(O)R_a$, и при этом амино, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил и 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила, 5-12-членного гетероарила, $-OR_{aa}$, $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$, $-S(O)_mR_{aa}$ или $-C(O)R_{aa}$;

каждый R_{aa} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-14} арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом амино, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{3-12} циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C_{6-14} арил, 5-14-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, дейтерированного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-12} циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила;

предпочтительно каждый R_{aa} независимо выбран из атома водорода,

дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом амино, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₈циклоалкил, 3-8-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил, 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила;

и еще более предпочтительно R₄ независимо выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила, нитро, гидроксила, метокси, -OCD₃, атома



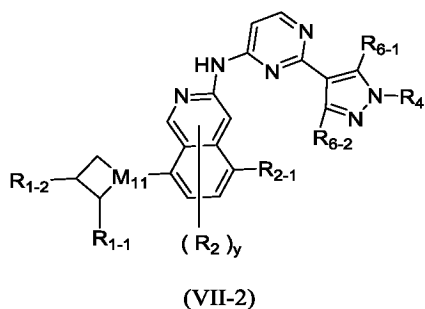
10. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где

каждый R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₄арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом амино, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆₋₁₄арил, 5-14-членный гетероарил возможно могут быть

дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, дейтерированного C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆гидроксиалкила, C₃₋₁₂циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила;

предпочтительно каждый R_a независимо выбран из атома водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₃алкенил, C₂₋₃алкинил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C₆₋₁₂арил, 5-12-членный гетероарил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₃алкенила, C₂₋₃алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₁₀циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C₆₋₁₀арила или 5-10-членного гетероарила.

11. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где указанное соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2):



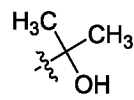
где

M₁₁ представляет собой CH или N;

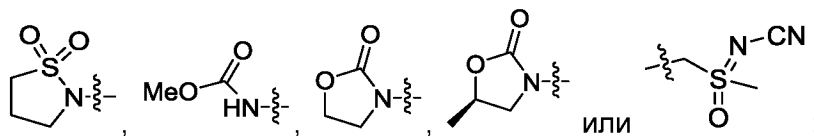
R₁₋₁ выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

R₁₋₂ выбран из amino, гидроксила, циано, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкила, C₃₋₆циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом amino, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкил, C₃₋₆циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси,

C_{1-3} гидроксиалкила, $-C(O)R_{ee}$, $-OR_{ee}$, $-P(O)_p(R_{ee})_{n5}$, $-S(O)_mR_{ee}$, $-S(O)_2N(R_{ee})_2$ и $-S(=O)(=NCN)R_{ee}$; предпочтительно R_{1-2} выбран из $-NHS(O)_2CH_3$, $-NCH_3S(O)_2CH_3$, $-CH_2S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2SOCH_3$, $-CH_2NO_2$, метила, атома водорода,



, метокси, циано, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH(CN)_2$, гидроксила, $-CH_2COCH_3$,



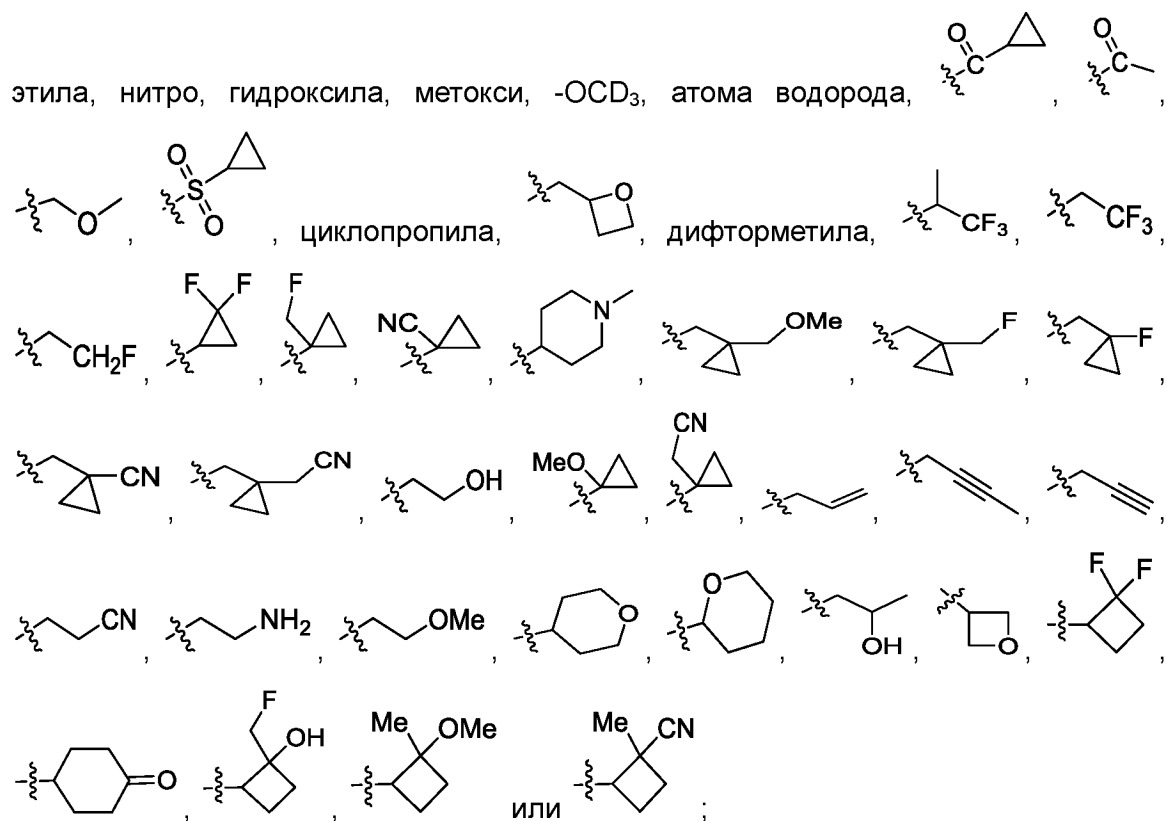
R_2 независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

R_{2-1} выбран из amino, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила или дейтерированного C_{1-3} алкила, и при этом amino, C_{1-3} алкил, галоген- C_{1-3} алкил и дейтерированный C_{1-3} алкил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро, C_{1-3} алкила, галоген- C_{1-3} алкила или дейтерированного C_{1-3} алкила;

R_4 выбран из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, $-S(O)_mR_d$ или $-C(O)R_d$, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или несколькими R_{4-1} ;

R_{4-1} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила; возможно R_{4-1} замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C_{6-12} арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C_{1-3} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, дейтерированный C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{1-3} алкокси, галоген- C_{1-3} алкокси и C_{1-3} гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C_{1-3} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, дейтерированного C_{1-3} алкила, C_{1-3}

3-галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси или C₁₋₃гидроксиалкила; предпочтительно R₄ выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила,



R₆₋₁ выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси или C₁₋₃гидроксиалкила;

R₆₋₂ выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, -S(O)_mR_e или -C(O)R_e, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₆циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и C₁₋₃алкила;

R_d независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила или дейтерированного C₁₋₃алкила;

R_e независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила или дейтерированного C₁₋₃алкила;

R_{ee} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-

членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила или дейтерированного C₁₋₃алкила;

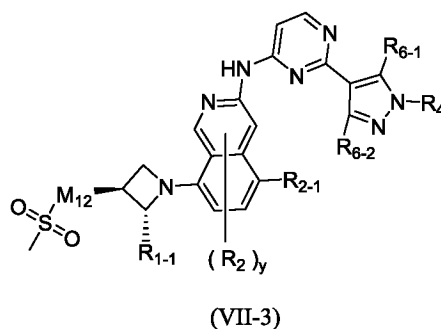
m равняется 0, 1 или 2;

p равняется 0, 1 или 2;

n₅ равняется 0, 1 или 2;

и y равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

12. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 11, где указанное соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-3):



где

M₁₂ выбран из связи, NR₉ или CR₁₀R₁₁;

R₉ выбран из атома водорода, дейтерия, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

R₁₀ выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

R₁₁ выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

R₁₋₁ выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

R₂ независимо выбран из атома водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

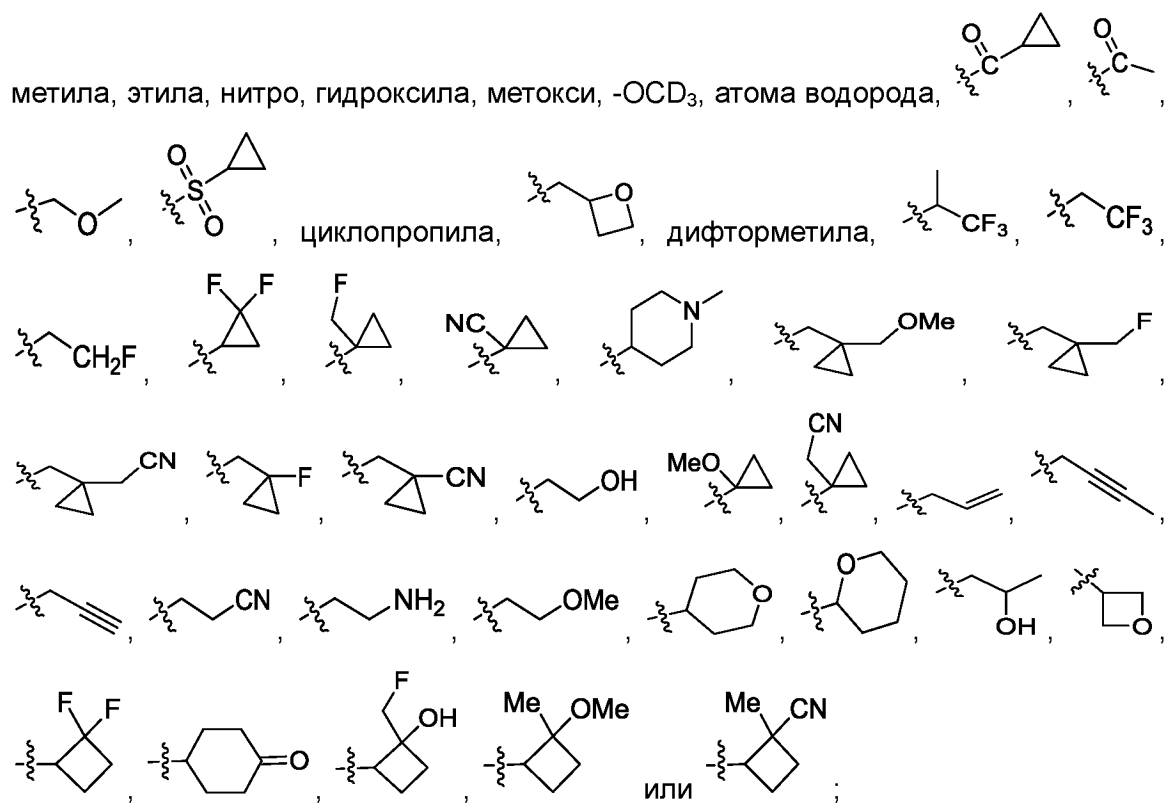
R₂₋₁ выбран из амина, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила или дейтерированного C₁₋₃алкила, и при этом амина, C₁₋₃алкил, галоген-C₁₋₃алкил или дейтерированный C₁₋₃алкил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро, C₁₋₃алкила, галоген-C₁₋₃алкила и дейтерированного C₁₋₃алкила;

предпочтительно R₂₋₁ выбран из изопропила, -CH(Me)OMe или -N(Me)₂;

R₄ выбран из галогена, амина, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, C₃₋₆циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, -S(O)_mR_d или -C(O)R_d, и при этом амина, C₁₋₃алкил, C₁₋

залкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, C₃₋₆циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или несколькими R_{4,1};

R_{4,1} независимо выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила; возможно R_{4,1} замещен одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C₆₋₁₂арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₂₋₄алкенил, C₂₋₄алкинил, дейтерированный C₁₋₃алкил, C₁₋₃галогеналкил, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси и C₁₋₃гидроксиалкил возможно замещены одним или более чем одним из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₂₋₄алкенила, C₂₋₄алкинила, дейтерированного C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃алкокси, галоген-C₁₋₃алкокси или C₁₋₃гидроксиалкила; предпочтительно R₄ независимо выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила,



R_{6,1} выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino,

гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси или C₁₋₃гидроксиалкила;

R₆₋₂ выбран из атома водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, -S(O)_mR_e или -C(O)R_e, и при этом amino, C₁₋₃алкил, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкил, C₃₋₆циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил возможно могут быть дополнительно замещены одним или более чем одним из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро или C₁₋₃алкила;

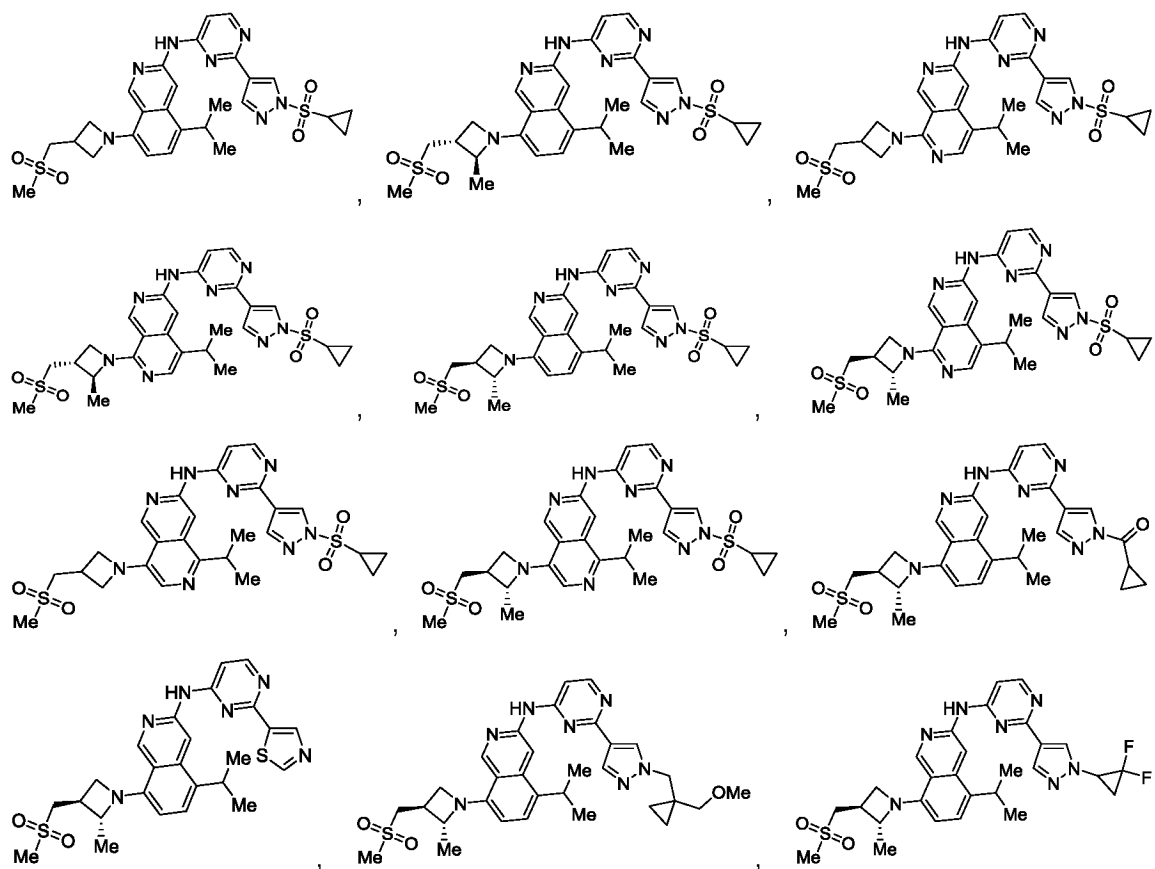
R_d независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила или дейтерированного C₁₋₃алкила;

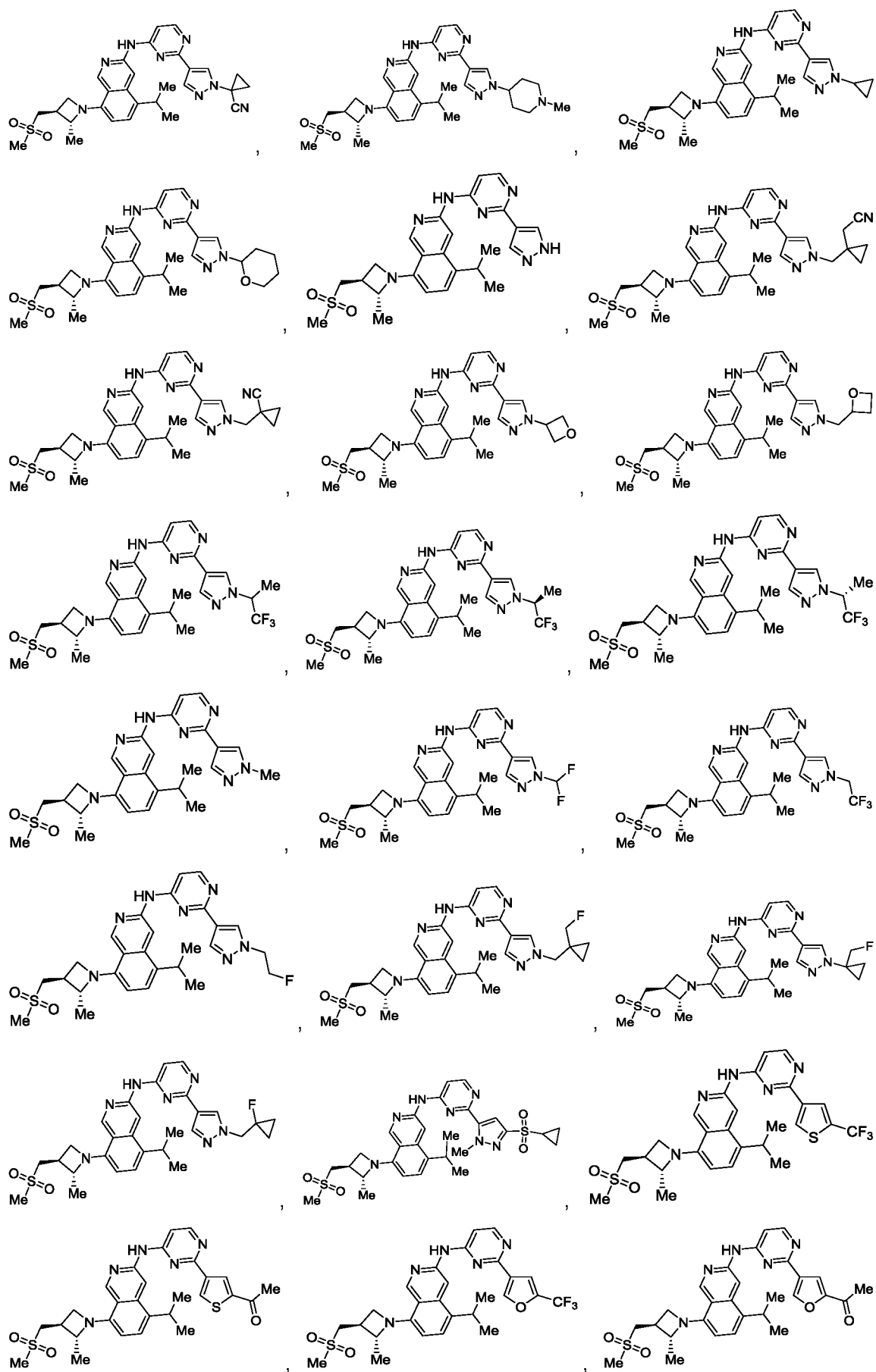
R_e независимо выбран из атома водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, C₁₋₃галогеналкила или дейтерированного C₁₋₃алкила;

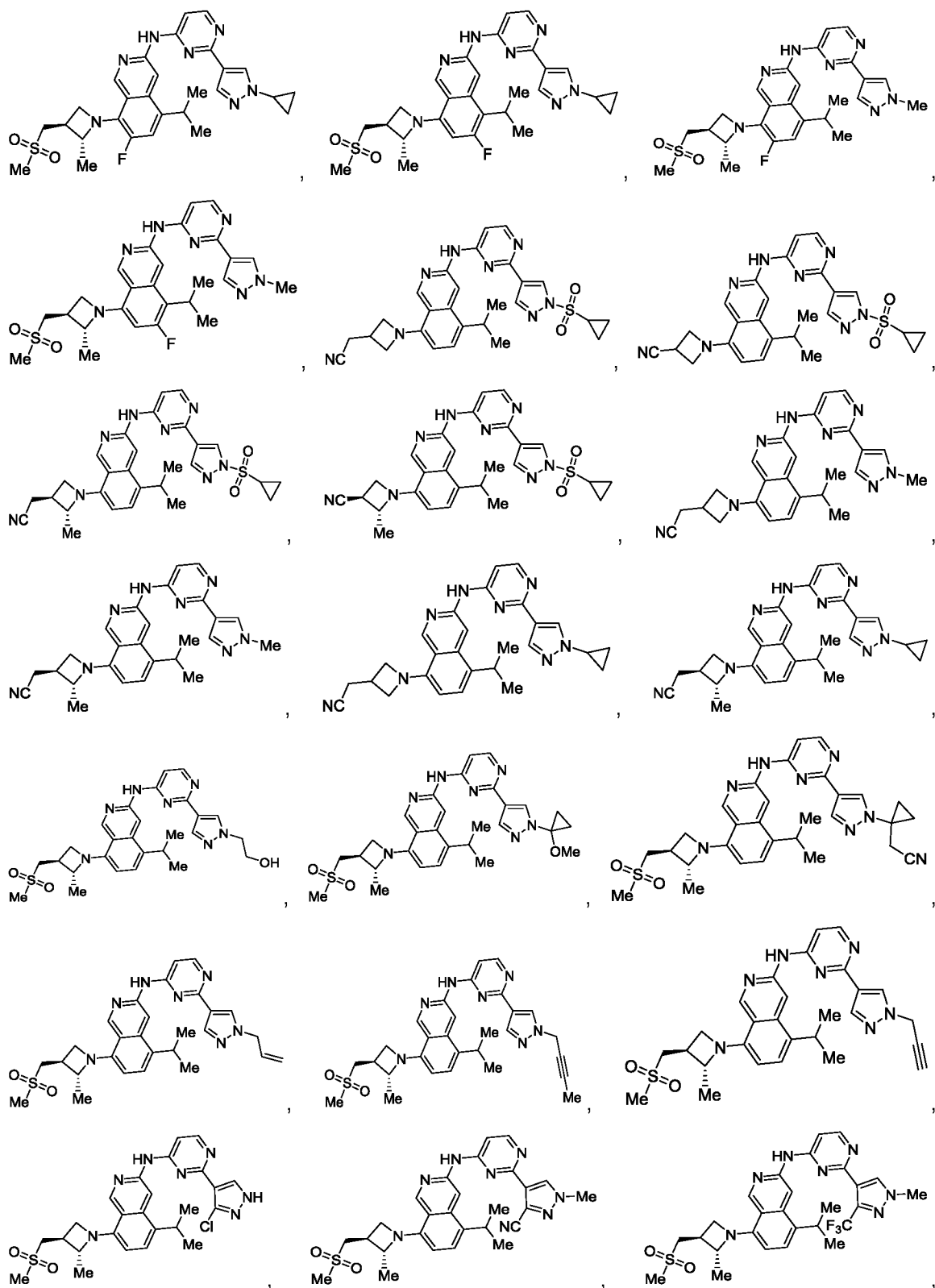
m равняется 0, 1 или 2;

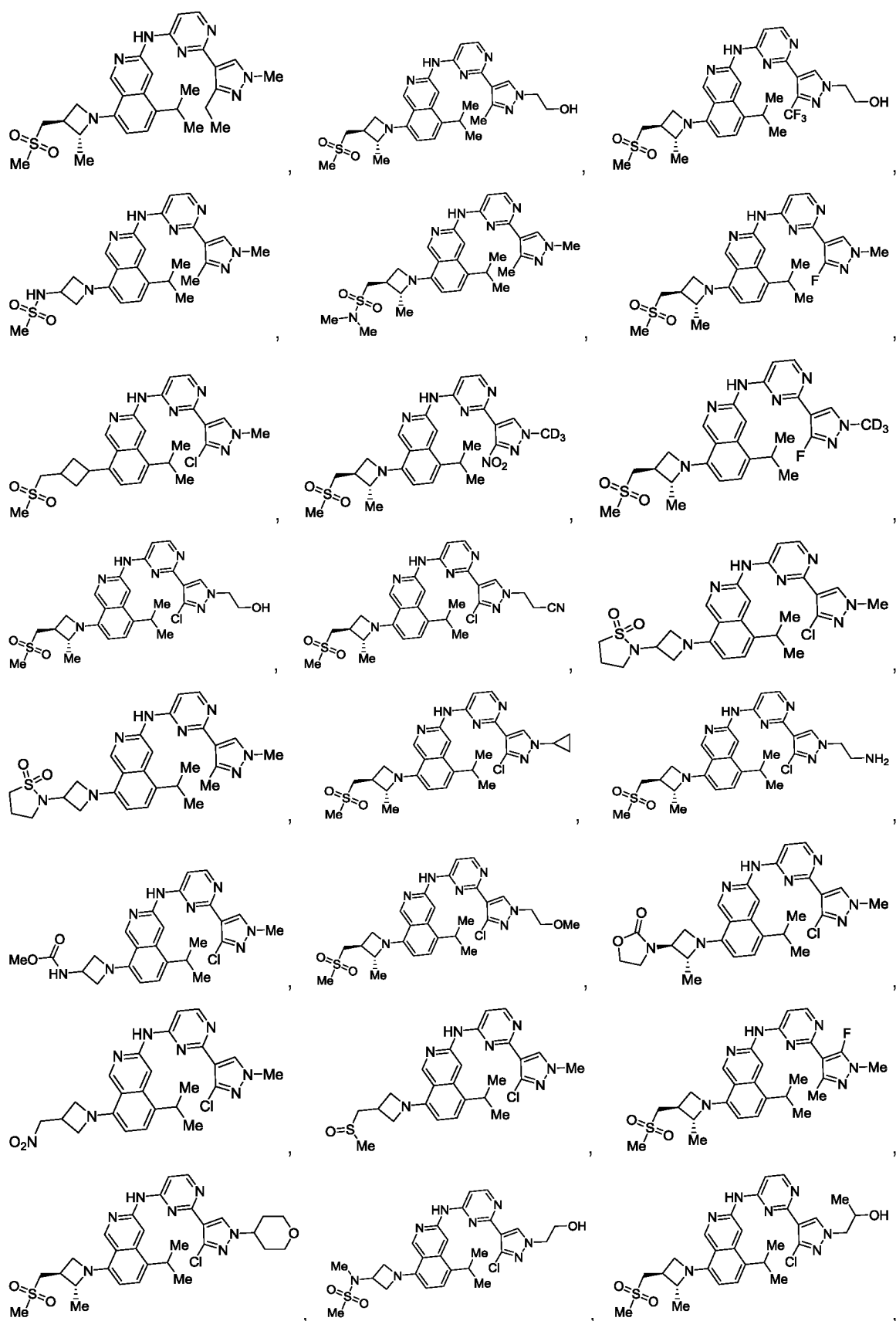
и u равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

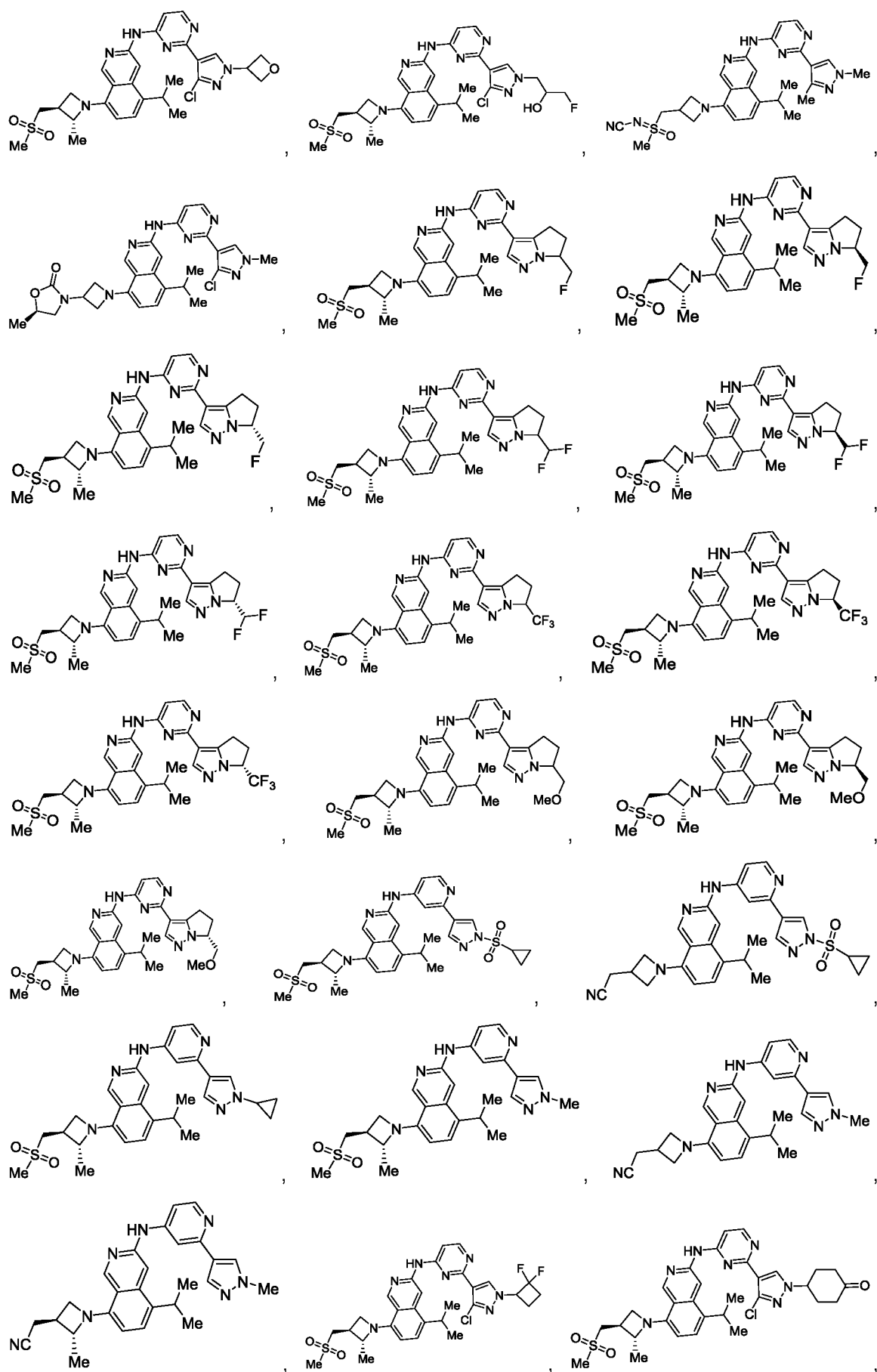
13. Соединение или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где конкретными соединениями являются следующие:

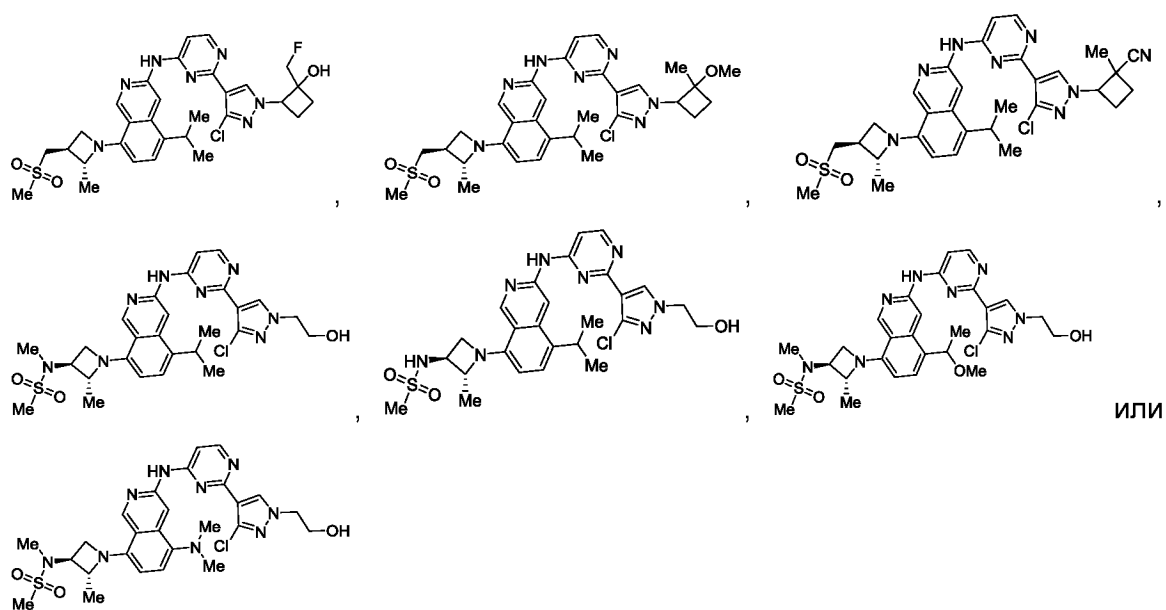












14. Применение соединения или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 для получения ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

15. Применение по п. 14, где EGFR представляет собой мутированный EGFR, предпочтительно с одной или несколькими мутациями Del19, L858R, T790M или C797S и более предпочтительно с мутацией L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S.

16. Применение соединения или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 для получения лекарственного средства для лечения рака, где рак предпочтительно представляет собой немелкоклеточный рак легкого.