

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490966 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.13(22) Дата подачи заявки
2022.10.21(51) Int. Cl. C07D 471/12 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202111231664.5; 202111536255.6;
202210166912.0; 202210382949.7(32) 2021.10.22; 2021.12.15; 2022.02.23;
2022.04.12

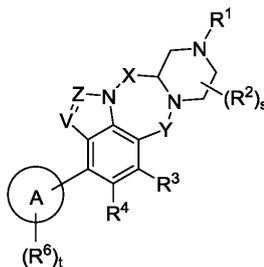
(33) CN

(86) PCT/CN2022/126650

(87) WO 2023/066371 2023.04.27

(71) Заявитель:
ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:
Ли Синь, Цай Годун, Чэнь Ян, Хэ Фэн,
Тао Вэйкан (CN)(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к азотсодержащему тетрациклическому соединению, способу его получения и его медицинскому применению. В частности, настоящее изобретение относится к азотсодержащему тетрациклическому соединению, представленному общей формулой (IM), к способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, к их применению в качестве терапевтического агента, в частности в качестве ингибитора KRAS G12C, и их применению для получения лекарственных средств для лечения и/или предупреждения опухолей.



A1

202490966

202490966

A1

АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение принадлежит к области фармацевтики и относится к азотсодержащему тетрациклическому соединению, способу его получения и фармацевтическому применению. В частности, настоящее изобретение относится к азотсодержащему тетрациклическому соединению, представленному общей
10 формулой (IМ), к способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, к их применению в качестве терапевтического агента, в частности, в качестве ингибитора KRAS G12C (англ. KRAS, Kirsten rat sarcoma – крысиная саркома Кирстена), и их применению для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения опухолей.

15 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семейство RAS (гомолога вирусного онкогена саркомы крыс) принадлежит к суперсемейству малых ГТФаз (англ. GTPase, guanosine triphosphatase – гуанизинтрифосфатаза) и широко экспрессируется у различных эукариот. У человека имеется три гена RAS (HRAS, KRAS и NARS), которые экспрессируются в виде
20 четырех близкородственных малых ГТФаз RAS (HRAS, KRAS4A, KARS4B и NRAS). Они действуют как бинарные переключатели для регуляции цикла GDP–GTP (англ. GDP, guanosine diphosphate – гуанозиндифосфат; GTP, guanosine triphosphat – гуанозинтрифосфат). Как правило, они существуют в двух формах: GDP-связанной (гуанозиндифосфатсвязанной) форме, когда находятся в неактивном состоянии, и
25 GTP-связанной (гуанозинтрифосфатсвязанной) форме, когда находятся в активированном состоянии. Белки RAS регулируют множество нисходящих сигнальных путей, в том числе RAF-MEK-ERK и PI3K/Akt/mTOR, посредством переключения между двумя активными состояниями, тем самым влияя на рост, пролиферацию и дифференцировку клеток (Nat Rev Cancer, 2007, 7, 295-308). Гены
30 RAS имеют высокую частоту мутаций при различных опухолях, таких как рак поджелудочной железы, рак толстой и прямой кишки и немелкоклеточный рак легкого. Активированные мутантные белки RAS способствуют формированию аномальной сигнальной трансдукции, приводя к возникновению и прогрессированию рака и резистентности к препаратам направленного действия. Мутации в гене KRAS,

который представляет собой ген с самой высокой частотой мутаций среди онкогенов человека, характерны для от 20 до 30% всех опухолей.

За последние годы молекулярная биология достигла значительного прогресса в изучении мутированных форм белка KRAS и его сигнального пути. Однако
5 разработка соответствующих препаратов направленного действия продолжает оставаться сложной задачей. С точки зрения разработки синтетических лекарственных средств наличие высокого сродства между KRAS и GTP, составляющего до 60 пМ, в сочетании с концентрацией GTP внутри клеток на уровне
10 мМ обуславливает необходимость того, чтобы непосредственно конкурирующие молекулы обладали очень высоким сродством к соединениям. На настоящий момент в этой области не было достигнуто успехов. Что касается разработки биологических лекарственных средств, лекарственные средства на основе антител проникают через клеточные мембраны и нацеливаются на белок KRAS, что приводит к относительно низкой эффективности доставки лекарственных средств. По этой
15 причине многие исследователи пытались найти альтернативные варианты, стремясь ингибировать активность таких киназ, как RAF, MEK и ERK, в нисходящих сигнальных путях KRAS в надежде на ингибирование пути KRAS. Хотя такие соединения показали определенный терапевтический эффект, их неспособность полностью заблокировать сигнал KRAS наряду со значительными токсическими и
20 побочными эффектами, относящимися к мишени, приводит к их низкой эффективности в отношении опухолей с мутациями KRAS. Таким образом, разработка ингибиторов KRAS с новыми механизмами действия имеет большое значение для клинического применения.

Мутации KRAS представляют собой преимущественно точечные мутации,
25 включая мутации в аминокислотных позициях 12, 13 и 61. Наиболее распространенной из них является мутация глицина в цистеин в позиции 12 (G12C). Эта мутация обнаруживается в значительной части случаев рака легких, в особенности немелкоклеточного рака легкого (14%). Кроме того, эта мутация проявляется у некоторых пациентов с раком толстой и прямой кишки (4%) и раком
30 поджелудочной железы (2%). В популяции больных раком в США частота возникновения этой генной мутации даже выше, чем совокупная частота мутаций в генах ALK, RET и TRK.

Профессор Kevan M. Shokat из Калифорнийского университета в Сан-Франциско, столкнувшись с проблемой пригодности белка KRAS для разработки
35 лекарственных средств, первым подтвердил, что некоторые конкретные соединения

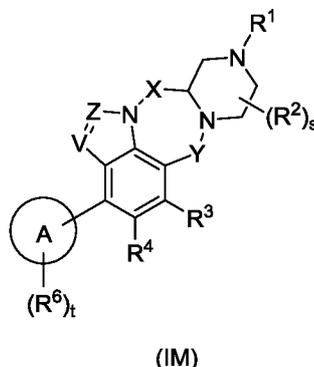
могут ковалентно связываться с мутантным белком KRAS G12C. Дальнейшие исследования показали, что эти ковалентные соединения могут связываться с цистеином в положении 12 мутантного белка KRAS и занимать гидрофобный аллостерический регуляторный карман в областях переключения II. Связанный мутант KRAS G12C необратимо блокируется в неактивном состоянии, что приводит к нарушению сигнальных путей, зависящих от этого белка и обеспечивающих жизнеспособность раковых клеток (Nature 2013, 503, 548-551). Было показано, что ARS-1620, низкомолекулярный ингибитор KRAS G12C, эффективно подавляет рост опухоли на различных моделях опухолей с мутацией KRAS G12C и даже приводит к полной регрессии опухоли. Поскольку KRAS G12C является мутантным белком в опухолевых клетках, а KRAS дикого типа не имеет данного сайта мутации, KRAS G12C представляет собой идеальную мишень для селективной противоопухолевой терапии (Cell, 2018, 572, 578-589).

Интерес к KRAS G12C побудил множество известных фармацевтических компаний по всему миру обратиться к исследованиям и разработке соответствующих новых лекарственных средств. И хотя самый быстро прогрессирующий низкомолекулярный ингибитор KRAS G12C соторасиб (англ. Sotorasib) (AMG510) от компании Amgen был одобрен FDA (англ. Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) 28 мая 2021 г. для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией KRAS G12C, которые ранее проходили по меньшей мере одно системное лечение, ингибитор KRAS G12C нового поколения LY3537982 компании Eli Lilly and Company вызывает еще больший интерес. Компания Eli Lilly and Company представила данные доклинических исследований по LY3537982 на ежегодном собрании Американской ассоциации по изучению рака (AACR) в апреле 2021 г. Представленные данные показали, что LY3537982 более чем в 10 раз эффективнее, чем соторасиб ингибирует клеточную активность, и в июле 2021 г. LY3537982 вступил в первую фазу клинических исследований. При этом по-прежнему сохраняется клиническая потребность в высокоселективных, безопасных и эффективных ингибиторах KRAS G12C.

Заявки на патент, в которых раскрыты ингибиторы KRAS G12C, включают WO2014152588A1, WO2015054572A1, WO2016164675A1, WO2017087528A1, WO2017201161A1, WO2018119183A2, WO2018206539A1, WO2018217651A1, WO2019099524A1, WO2019215203A1, WO2020081282A1, WO2020178282A1, WO2021118877A1 и т.п.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является получение соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли:



5 где:

X представляет собой $C(R^aR^b)$ или $C(R^aR^b)-C(R^cR^d)$;

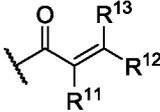
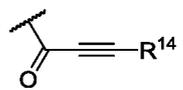
Y представляет собой $C(O)$ или CH_2 ;

Z представляет собой CR^{5a} или N;

V представляет собой CR^5 или N;

10 кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^a , R^b , R^c и R^d в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гидроксипи и циано;

15 R^1 выбран из группы, состоящей из циано,  и  ;

каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкокси, гидроксипи и амина, где каждый из указанных алкила и алкокси независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, 20 циано, амина и гидроксипи;

R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкенила, алкинила, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(O)R^8$, $-OR^8$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила,

гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^{7c}R^{7d}$, $-OR^{8a}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкенила, алкинила, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{9a}R^{9b}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^{9c}R^{9d}$, $-OR^{10a}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, $-NR^{15a}R^{15b}$, $-OR^{16}$, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, циано, $-NR^{15c}R^{15d}$, гидрокси, гидроксипалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^8 , R^{8a} , R^{10} , R^{10a} и R^{16} в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксипалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, оксо, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^{17a}R^{17b}$, гидрокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{17a} и R^{17b} в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксипалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из

алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

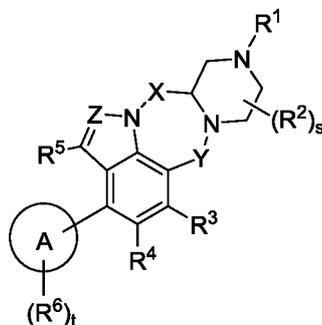
t равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; а

5 р равно 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), или в его фармацевтически приемлемой соли V представляет собой CR^5 , а R^5 является таким, как определено для общей формулы (IM).

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), или в его фармацевтически приемлемой соли V представляет собой N.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой солью:



(I)

где:

X представляет собой $C(R^aR^b)$ или $C(R^aR^b)-C(R^cR^d)$;

20 Y представляет собой $C(O)$ или CH_2 ;

Z представляет собой CR^{5a} или N;

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^a , R^b , R^c и R^d в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена,

алкила, галогеналкила, гидроксialкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гидроксид и циано;



каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкокси, гидроксид и амина, где каждый из указанных алкила и алкокси независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, амина и гидроксид;

R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкенила, алкинила, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(O)R^8$, $-OR^8$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^{7c}R^{7d}$, $-OR^{8a}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкенила, алкинила, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{9a}R^{9b}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^{9c}R^{9d}$, $-OR^{10a}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, $-NR^{15a}R^{15b}$, $-OR^{16}$, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, циано, $-NR^{15c}R^{15d}$, гидроксид, гидроксialкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^8 , R^{8a} , R^{10} , R^{10a} и R^{16} в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, оксо, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^{17a}R^{17b}$, гидроксильного алкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{17a} и R^{17b} в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, гидроксильного алкила, циано, алкила, алкокси, галогеналкила и галогеналкокси;

или R^{7a} и R^{7b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

или R^{7c} и R^{7d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

или R^{9a} и R^{9b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксильного алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила, арила и гетероарила;

гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^{15a} и R^{15b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^{15c} и R^{15d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^{17a} и R^{17b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

t равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; a

p равно 0, 1 или 2.

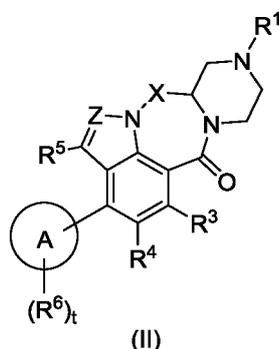
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM) или общей формулой (I), или в его фармацевтически приемлемой соли Y представляет собой C(O).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM) или общей формулой (I), или в его фармацевтически приемлемой соли каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси и amino, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано; предпочтительно, каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; более предпочтительно, каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или метил; наиболее предпочтительно, R^2 представляет собой атом водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM) или общей формулой (I), или в его фармацевтически приемлемой соли s равно 0, 1 или 2; предпочтительно, s равно 0 или 1; более предпочтительно, s равно 0.

- 5 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM) или общей формулой (I), или в его фармацевтически приемлемой соли каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, гидрокси и амина, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более
- 10 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано, а s равно 0, 1 или 2; предпочтительно, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, а s равно 0 или 1; более предпочтительно, R^2 представляет собой метил, а s равно 0 или 1.

- Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM) или общей формулой (I), или его
- 15 фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой солью:



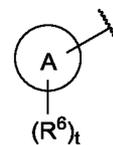
где:

- 20 кольцо A, X, Z, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (I).

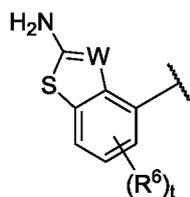
- Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли кольцо A представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил; предпочтительно, кольцо A
- 25 представляет собой 5–10-членный гетероарил; более предпочтительно, кольцо A представляет собой 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

наиболее предпочтительно, кольцо А представляет собой бензотиенил или бензотиазолил.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей



5 формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли $(R^6)_t$ представляет

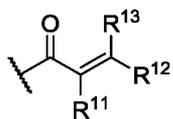


собой $(R^6)_t$; W представляет собой C(CN) или N; t равно 0, 1, 2 или 3; а R^6 является таким, как определено для общей формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей
10 формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой



определено для общей формулы (I); предпочтительно, R^1 представляет собой



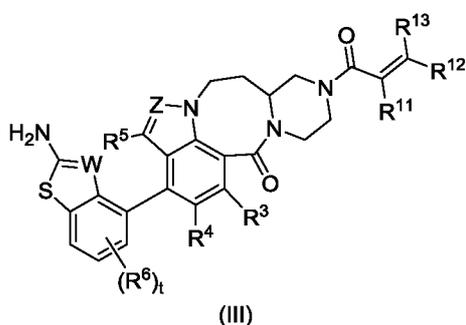
, где R^{11} , R^{12} и R^{13} являются такими, как определено для общей формулы (I).

15 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой $C(R^a R^b)-C(R^c R^d)$, где R^a , R^b , R^c и R^d являются такими, как определено для общей формулы (I).

20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли R^a , R^b , R^c и R^d являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;
25 предпочтительно, все из R^a , R^b , R^c и R^d являются атомами водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой CH_2 или $\text{CH}_2\text{-CH}_2$; предпочтительно, X представляет собой $\text{CH}_2\text{-CH}_2$.

- 5 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой солью:



10

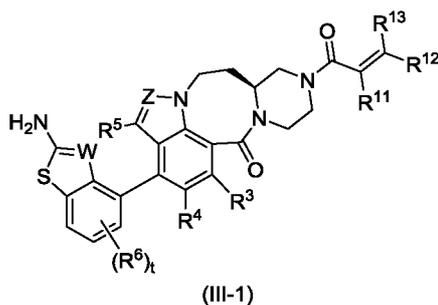
где:

W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

- 15 Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} и R^{13} являются такими, как определено для общей формулы (I).

- 20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемой солью:



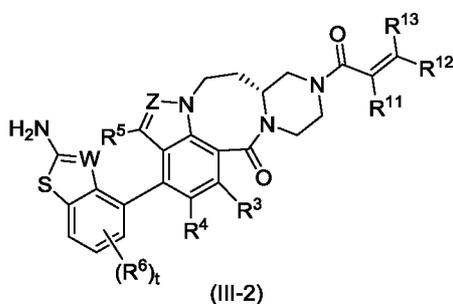
где:

W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

5 Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено для общей формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемой солью:



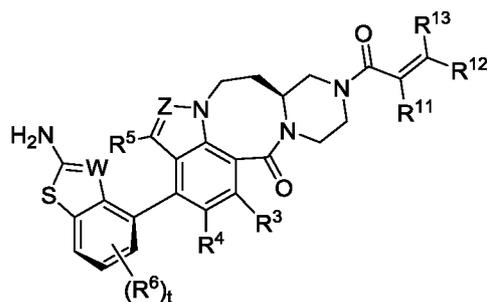
где:

W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

15 Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено для общей формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III) или общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III-1-A), или его фармацевтически приемлемой солью:



(III-1-A)

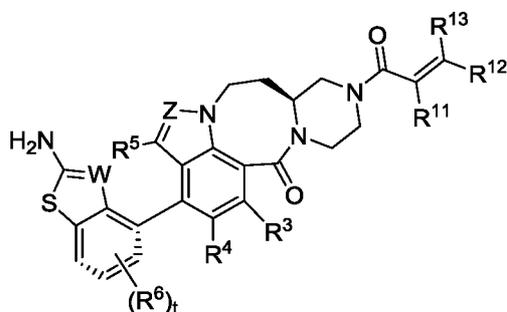
где:

W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

- 5 Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено для общей формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III) или общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III-1-B), или его фармацевтически приемлемой солью:



(III-1-B)

где:

W представляет собой C(CN) или N;

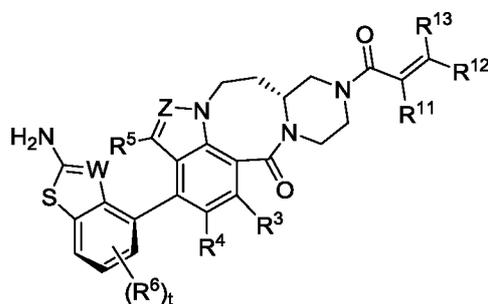
- 15 t равно 0, 1, 2 или 3;

Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено для общей формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III) или общей формулой (III-2), или его

20

фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III-2-A), или его фармацевтически приемлемой солью:



(III-2-A)

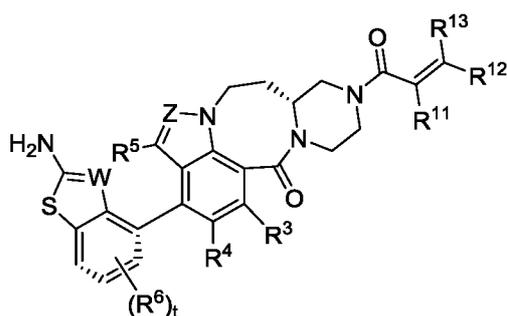
где:

5 W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено для общей формулы (I).

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III) или общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемая соль является соединением, представленным общей формулой (III-2-B), или его фармацевтически приемлемой солью:



(III-2-B)

15 где:

W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено для общей формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой C(CN).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R³, R⁴, R⁵ и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R³ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила; предпочтительно, R³ представляет собой атом водорода или галоген; более предпочтительно, R³ представляет собой атом водорода или F; наиболее предпочтительно, R³ представляет собой атом водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R⁴ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила; предпочтительно, R⁴ представляет собой галоген; более предпочтительно, R⁴ представляет собой F.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R⁵ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

предпочтительно, R^5 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; более предпочтительно, R^5 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил; наиболее предпочтительно, R^5 представляет собой Cl или метил.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^5 выбран из группы, состоящей из атома водорода, F, Cl и метила.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^{5a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, R^{5a} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; более предпочтительно, R^{5a} представляет собой атом водорода или метил.

20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли Z представляет собой CR^{5a} или N, а R^{5a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, Z представляет собой CR^{5a} или N, а R^{5a} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; более предпочтительно, Z представляет собой N.

30 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано и $-NH_2$.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в

соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно, каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или галоген; более предпочтительно, каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или F.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^{11} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^{11} представляет собой атом водорода или галоген; более предпочтительно, R^{11} представляет собой атом водорода или F.

20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^{12} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^{12} представляет собой атом водорода.

25 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^{13} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^{13} представляет собой атом водорода.

35 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой

(III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^{14} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^{14} представляет собой атом водорода.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли t равно 0, 1, 2 или 3.

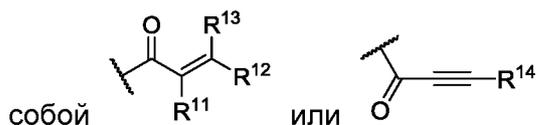
10 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), общей формулой (I) или общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3.

15 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли t равно 0 или 1.

20 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой галоген, а t равно 0 или 1.

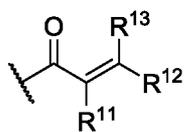
25 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли R^6 представляет собой F, а t равно 0 или 1.

30 Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), или в его фармацевтически приемлемой соли V представляет собой CR^5 или N; X представляет собой $C(R^aR^b)$ или $C(R^aR^b)-C(R^cR^d)$; R^a , R^b , R^c и R^d являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; Y представляет собой $C(O)$; Z представляет собой CR^{5a} или N; кольцо A представляет собой 5–10-членный гетероарил; R^1 представляет

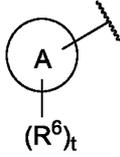


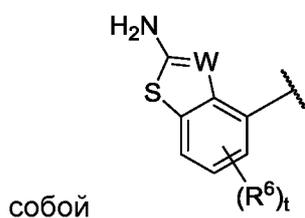
различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, а s равно 0 или 1; каждый R⁶ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, -NH₂, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3; R¹¹ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила; R¹² выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила; R¹³ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила; R¹⁴ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (IM), или в его фармацевтически приемлемой соли V представляет собой CR⁵ или N; X представляет собой CH₂ или CH₂-CH₂; Y представляет собой C(O); Z представляет собой CR^{5a} или N; R^{5a} представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил; R¹ представляет собой



; R³ представляет собой атом водорода или галоген; R⁴ представляет собой галоген; R⁵ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆

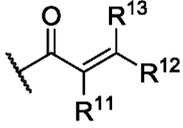
алкила; R² представляет собой C₁₋₆ алкил, а s равно 0 или 1;  (R⁶)_t представляет

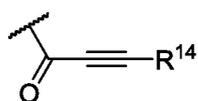


с собой , а W представляет собой C(CN) или N; каждый R⁶ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, -NH₂, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3; R¹¹ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила; R¹² выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила; а R¹³ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в

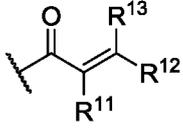
соединении, представленном общей формулой (I), или в его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой $C(R^aR^b)$ или $C(R^aR^b)-C(R^cR^d)$; R^a , R^b , R^c и R^d являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; Y представляет собой $C(O)$; Z представляет собой CR^{5a} или N; кольцо A представляет

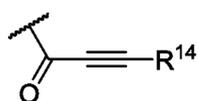
собой 5–10-членный гетероарил; R^1 представляет собой  или



; R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, а s равно 0 или 1; каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3; R^{11} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{12} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{13} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{14} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (I), или в его фармацевтически приемлемой соли X представляет собой $C(R^aR^b)$ или $C(R^aR^b)-C(R^cR^d)$; R^a , R^b , R^c и R^d являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; Y представляет собой $C(O)$; Z представляет собой CR^{5a} или N; кольцо A представляет

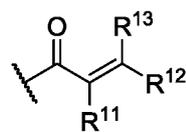
собой 5–10-членный гетероарил; R^1 представляет собой  или



; R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; s равно 0; каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3; R^{11} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{12} выбран из группы, состоящей из атома

водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{13} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{14} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли кольцо А представляет собой 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; X представляет собой CH_2 или CH_2-CH_2 ; Z



представляет собой CR^{5a} или N; R^1 представляет собой CR^{5a} или N; R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, $-NH_2$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3; R^{11} представляет собой атом водорода или галоген; R^{12} представляет собой атом водорода; R^{13} представляет собой атом водорода.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой $C(CN)$ или N; Z представляет собой CR^{5a} или N; R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; R^{11} представляет собой атом водорода или галоген; R^{12} представляет собой атом водорода; R^{13} представляет собой атом водорода; R^6 представляет собой галоген, а t равно 0 или 1.

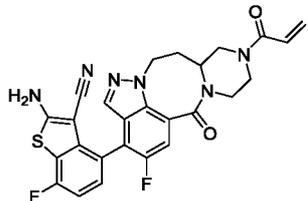
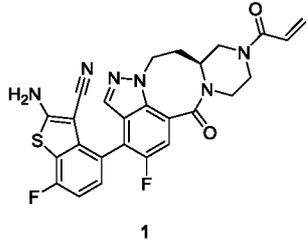
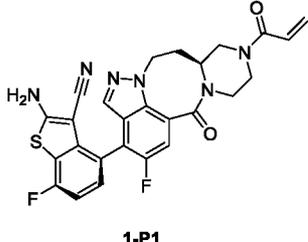
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой $C(CN)$ или N; Z представляет собой CR^{5a} или N, а R^{5a} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой атом водорода или галоген; R^4 представляет собой галоген; R^5 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; R^{11} представляет

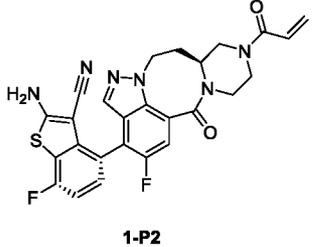
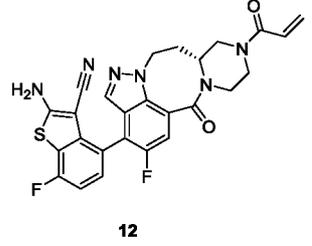
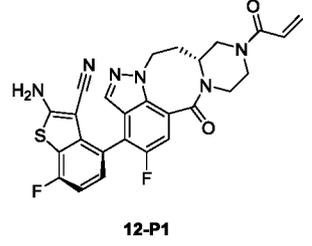
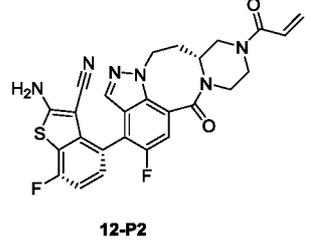
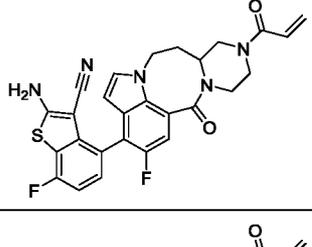
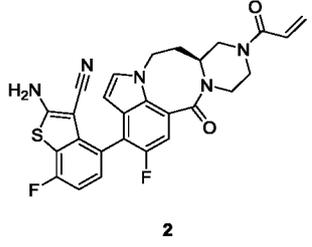
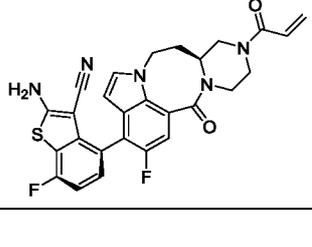
собой атом водорода или галоген; R¹² представляет собой атом водорода; R¹³ представляет собой атом водорода; R⁶ представляет собой галоген, а t равно 0 или 1.

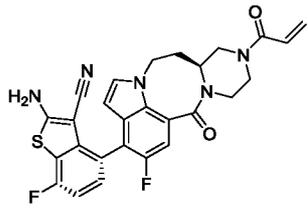
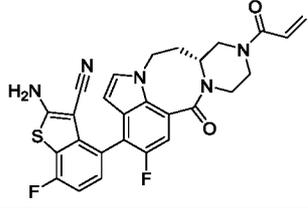
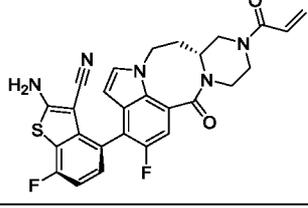
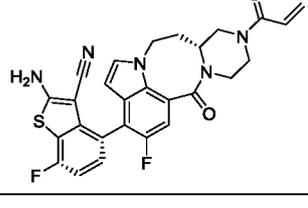
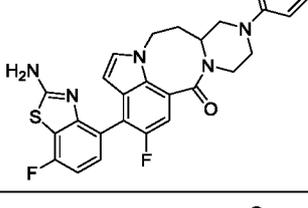
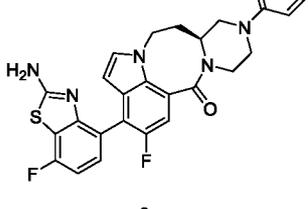
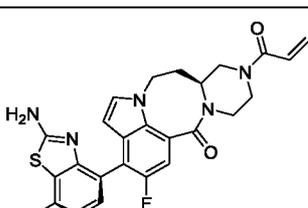
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, в соединении, представленном общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), или в его фармацевтически приемлемой соли W представляет собой C(CN); Z представляет собой N; R³ представляет собой атом водорода; R⁴ представляет собой галоген; R⁵ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆ алкила; R¹¹ представляет собой атом водорода или галоген; R¹² представляет собой атом водорода; R¹³ представляет собой атом водорода; R⁶ представляет собой галоген, а t равно 0 или 1.

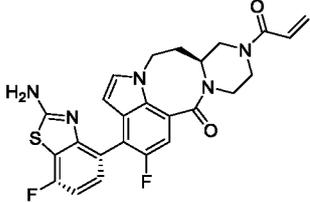
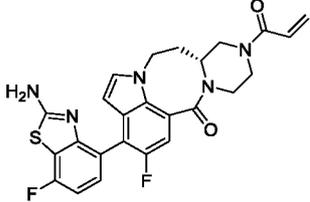
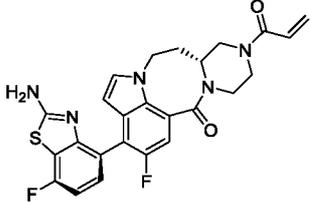
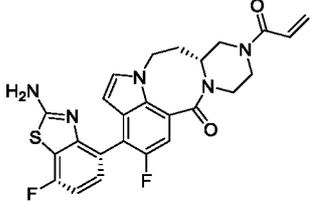
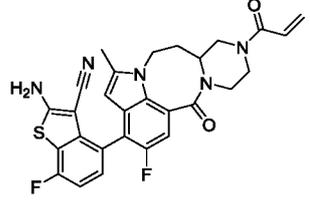
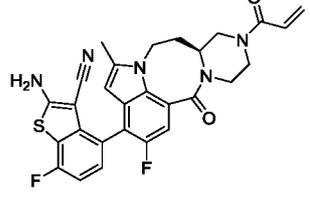
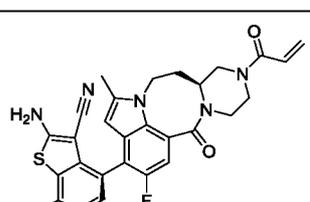
Таблица А

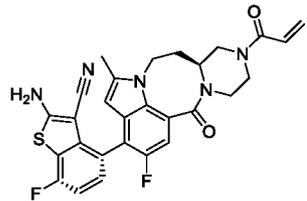
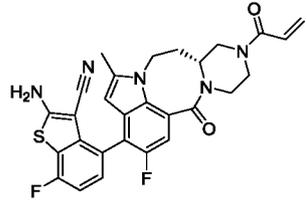
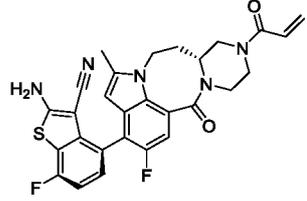
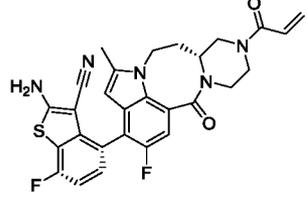
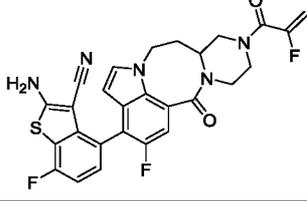
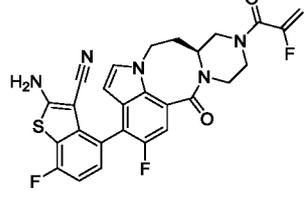
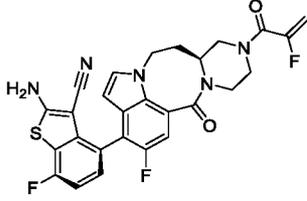
Типичные соединения по настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечнем:

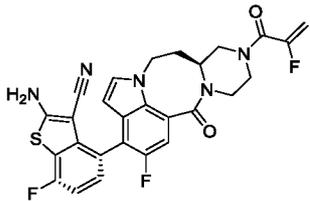
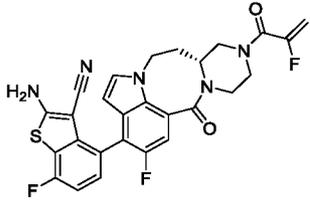
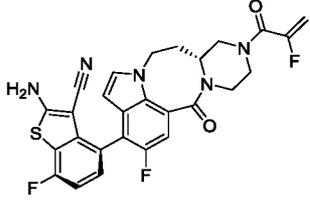
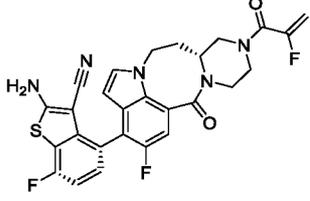
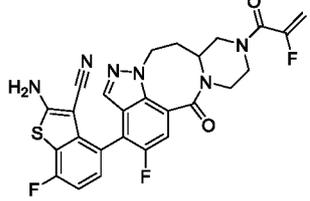
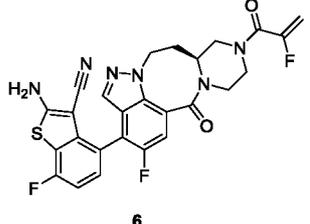
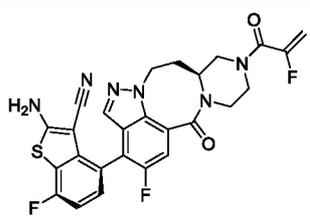
Пример No.	Структура соединения	Наименование
		4-(10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизазино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
1		4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизазино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 1
1-P1		(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизазино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 1-P1

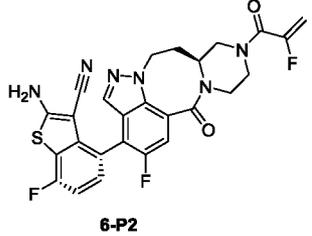
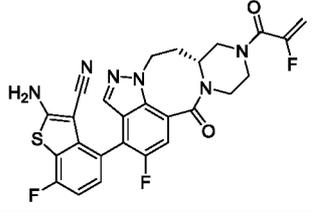
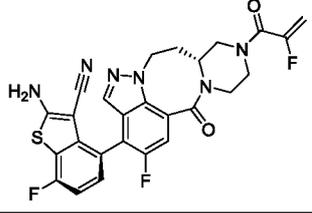
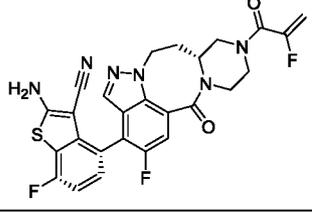
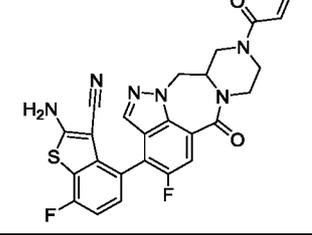
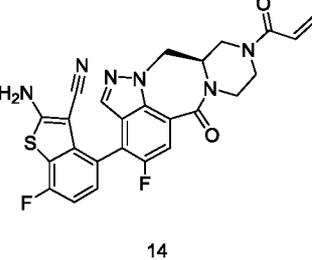
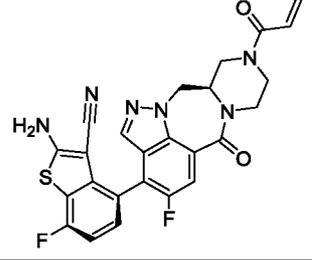
1-P2	 <p style="text-align: center;">1-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 1-P2
12	 <p style="text-align: center;">12</p>	4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 12
12-P1	 <p style="text-align: center;">12-P1</p>	(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 12-P1
12-P2	 <p style="text-align: center;">12-P2</p>	(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 12-P2
		4-(10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
2	 <p style="text-align: center;">2</p>	4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 2
		(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

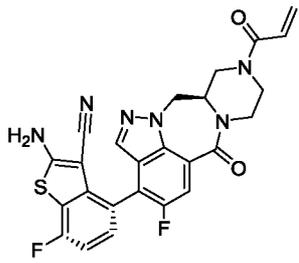
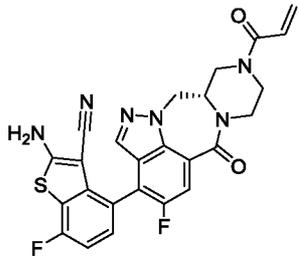
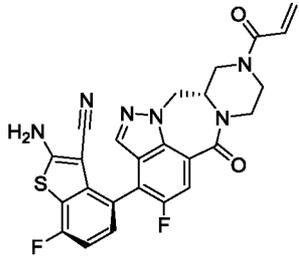
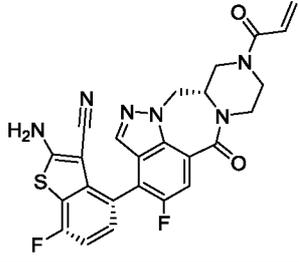
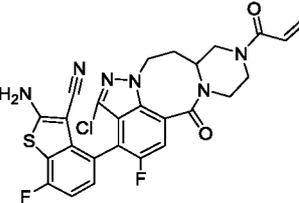
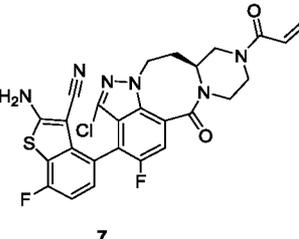
		(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		10-Акрилоил-3-(2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
3	 3	(8аS)-10-Акрилоил-3-(2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он 3
		(S)-10-Акрилоил-3-((R)-2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизаоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он

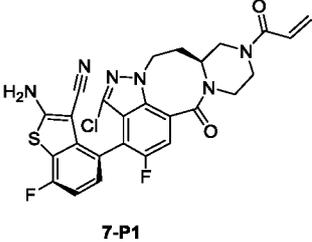
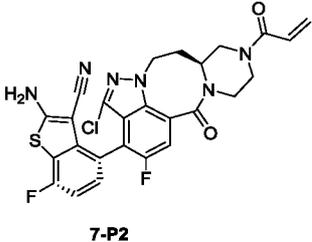
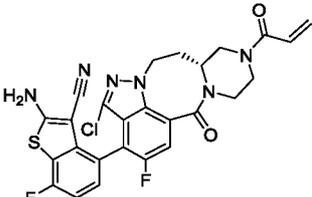
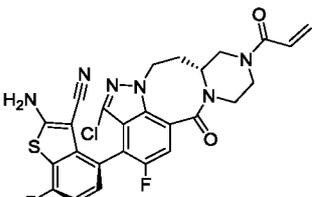
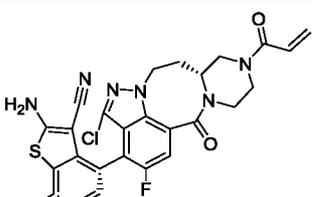
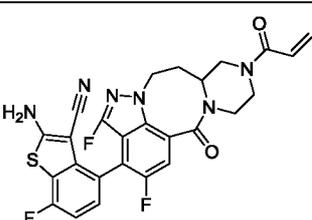
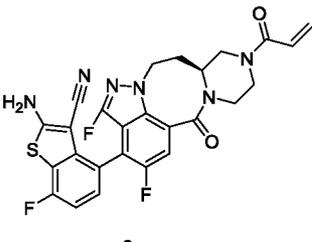
		(<i>S</i>)-10-Акрилоил-3-((<i>S</i>)-2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
		(8а <i>R</i>)-10-Акрилоил-3-((2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
		(<i>R</i>)-10-Акрилоил-3-((<i>R</i>)-2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
		(<i>R</i>)-10-Акрилоил-3-((<i>S</i>)-2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
		4-(10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
4		4-((<i>S</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 4
		(<i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

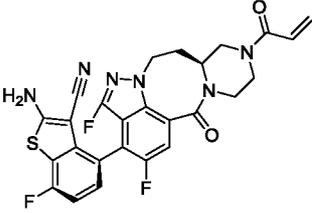
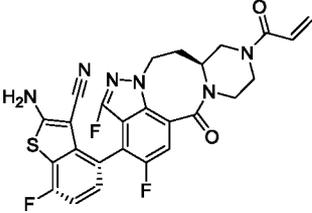
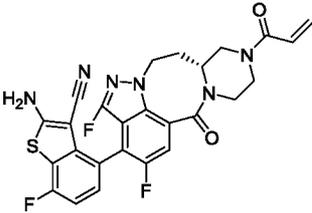
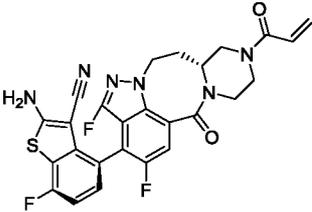
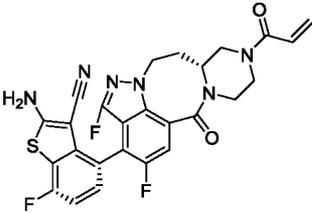
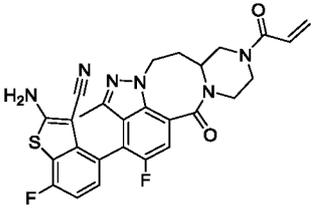
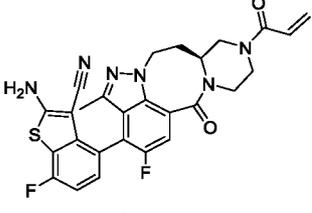
		(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
5	 5	2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 5
		(R)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

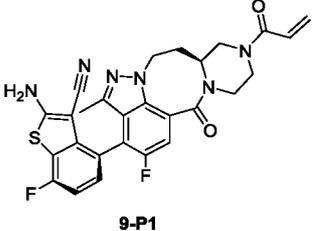
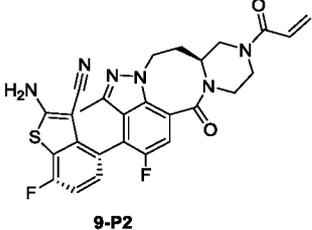
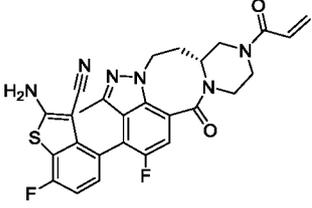
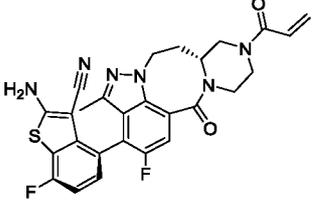
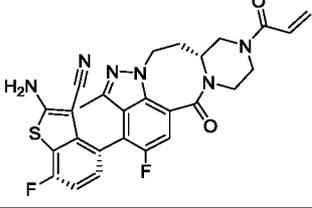
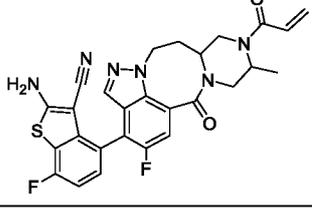
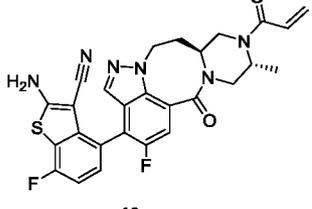
		(S)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индо-л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индо-л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индо-л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индо-л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
6	 6	2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 6
6-P1	 6-P1	(R)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 6-P1

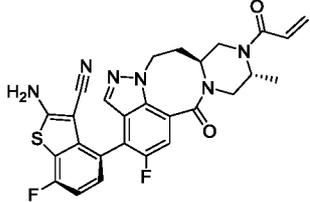
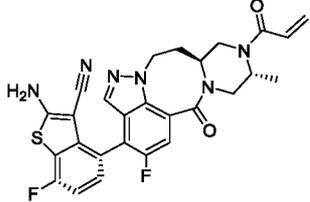
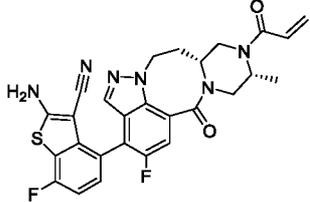
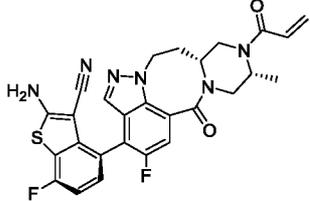
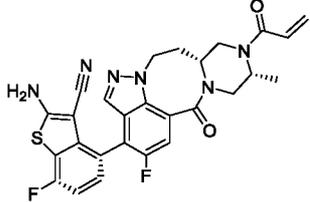
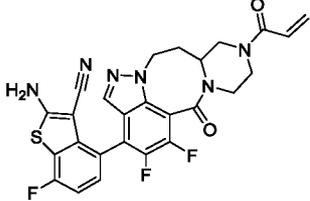
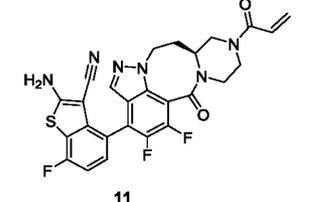
6-P2	 <p style="text-align: center;">6-P2</p>	(S)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 6-P2
		2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
14	 <p style="text-align: center;">14</p>	4-((R)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 14
		4-((3R,11aR)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

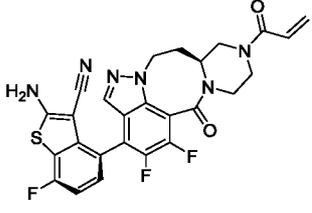
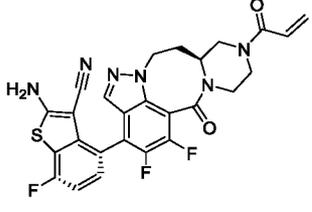
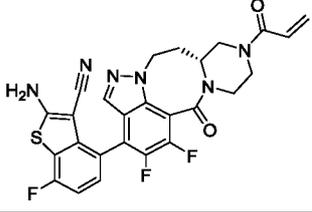
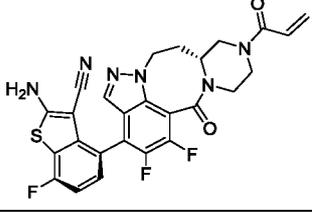
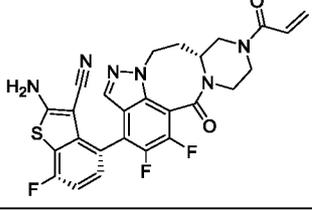
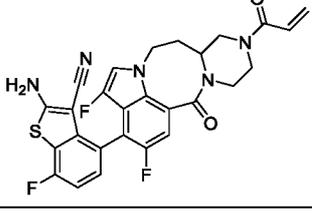
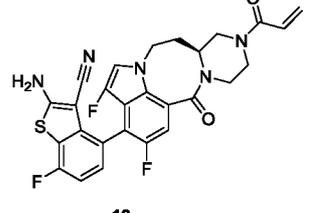
		4-((3 <i>S</i> , 11 <i>aR</i>)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11 <i>a</i> ,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-((11 <i>aS</i>)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11 <i>a</i> ,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-((3 <i>R</i> , 11 <i>aS</i>)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11 <i>a</i> ,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-((3 <i>S</i> , 11 <i>aS</i>)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11 <i>a</i> ,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazепино[6,7,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5][1,5]дiazоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
7		4-((<i>S</i>)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5][1,5]дiazоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 7

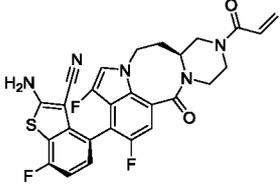
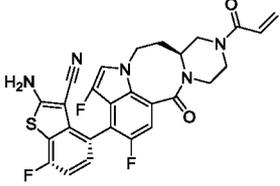
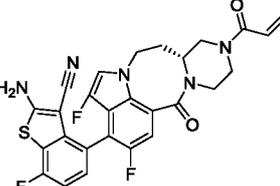
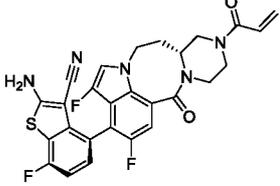
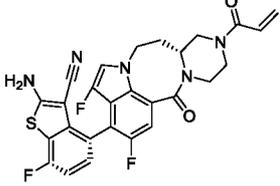
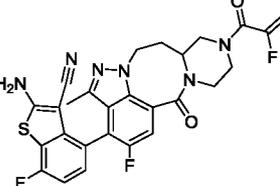
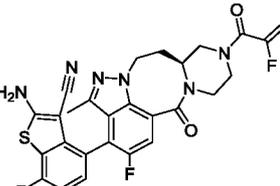
7-P1	 <p style="text-align: center;">7-P1</p>	(R)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 7-P1
7-P2	 <p style="text-align: center;">7-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 7-P2
		4-((R)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
8	 <p style="text-align: center;">8</p>	4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 8

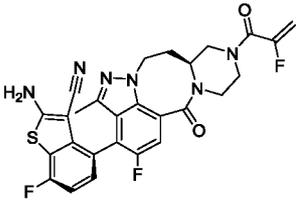
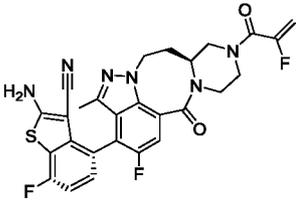
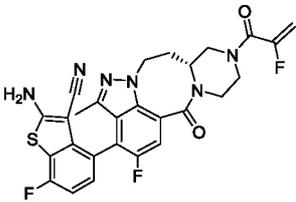
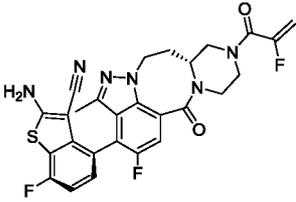
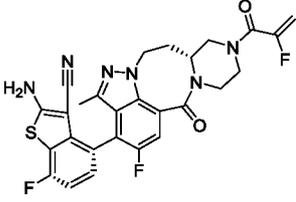
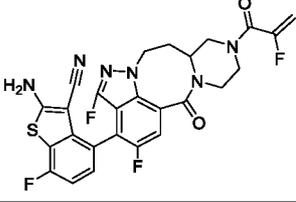
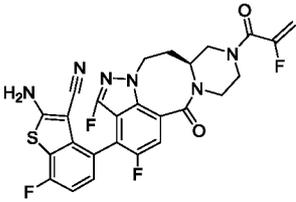
8-P1	 <p style="text-align: center;">8-P1</p>	(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 8-P1
8-P2	 <p style="text-align: center;">8-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 8-P2
		4-((R)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фто рбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фто рбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
9	 <p style="text-align: center;">9</p>	4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 9

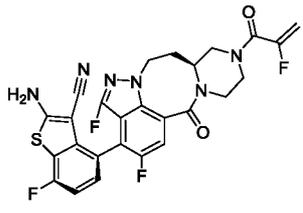
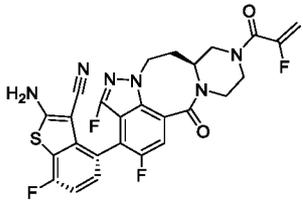
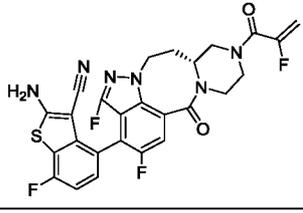
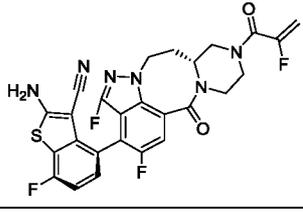
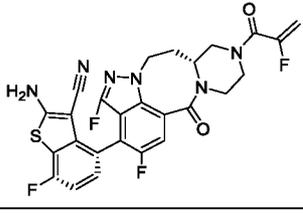
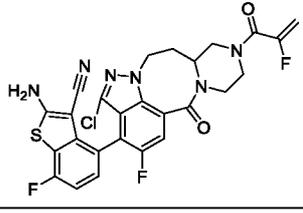
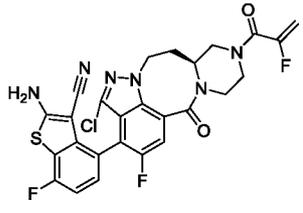
9-P1	 <p style="text-align: center;">9-P1</p>	<p>(<i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 9-P1</p>
9-P2	 <p style="text-align: center;">9-P2</p>	<p>(<i>S</i>)-4-((<i>S</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 9-P2</p>
		<p>4-((<i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>(<i>R</i>)-4-((<i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>(<i>S</i>)-4-((<i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>4-(10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
10	 <p style="text-align: center;">10</p>	<p>4-((8а<i>S</i>,11<i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 10</p>

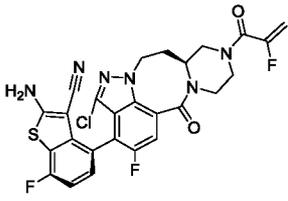
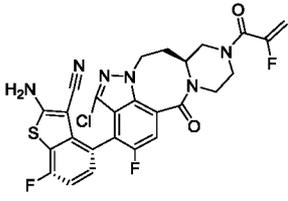
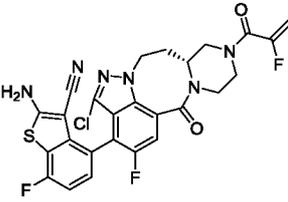
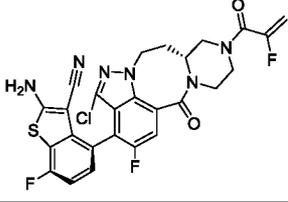
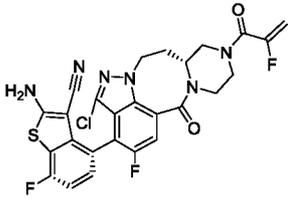
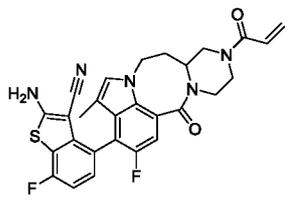
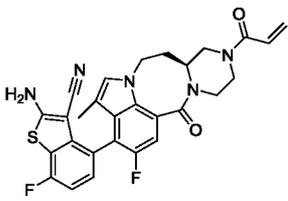
		(<i>R</i>)-4-((8 <i>aS</i> ,11 <i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(<i>S</i>)-4-((8 <i>aS</i> ,11 <i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-((8 <i>aR</i> ,11 <i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(<i>R</i>)-4-((8 <i>aR</i> ,11 <i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(<i>S</i>)-4-((8 <i>aR</i> ,11 <i>R</i>)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
11		4-((<i>S</i>)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8 <i>a</i> ,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 11

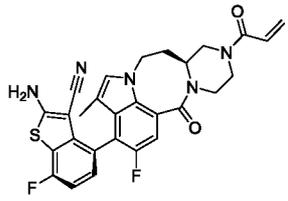
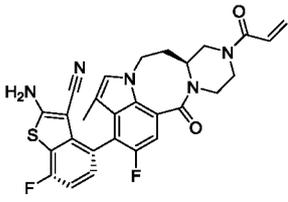
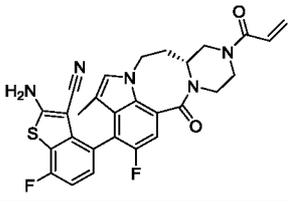
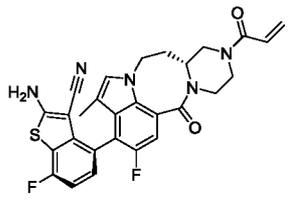
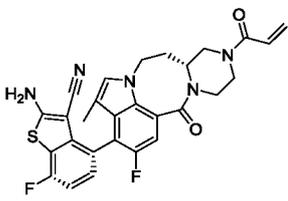
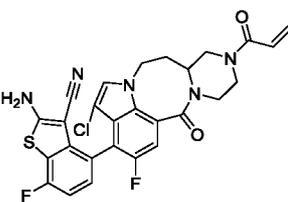
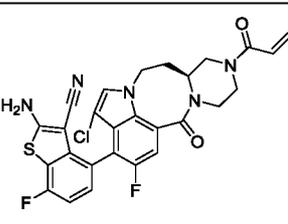
11-P1	 <p style="text-align: center;">11-P1</p>	(R)-4-((S)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 11-P1
11-P2	 <p style="text-align: center;">11-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 11-P2
		4-((R)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
13	 <p style="text-align: center;">13</p>	4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 13

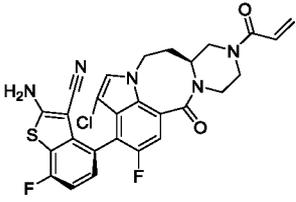
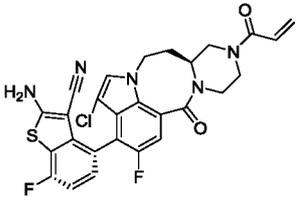
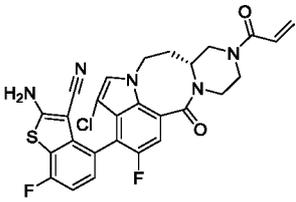
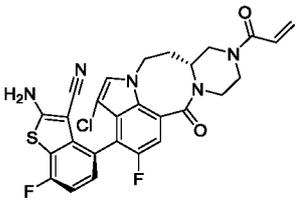
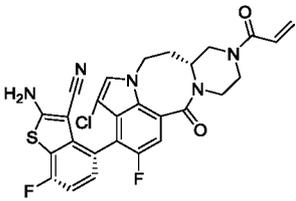
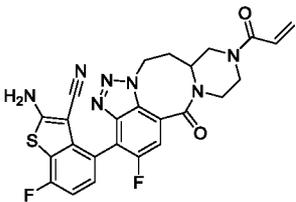
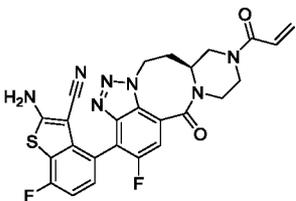
13-P1	 <p style="text-align: center;">13-P1</p>	(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 13-P1
13-P2	 <p style="text-align: center;">13-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 13-P2
		4-((R)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-10-(2-фторакилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
15	 <p style="text-align: center;">15</p>	2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 15

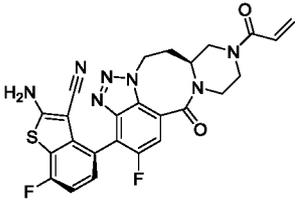
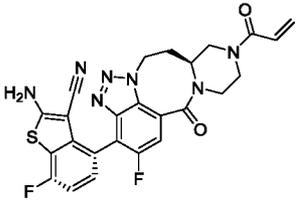
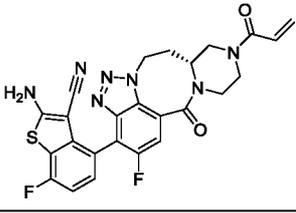
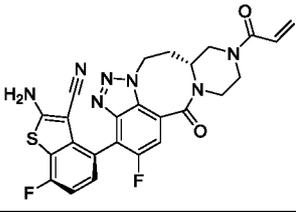
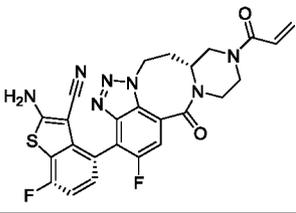
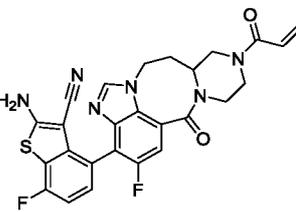
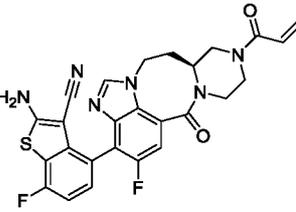
15-P1	 <p style="text-align: center;">15-P1</p>	(R)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 15-P1
15-P2	 <p style="text-align: center;">15-P2</p>	(S)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 15-P2
		2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-2-Амино-7-фтор-4-((R)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		2-Амино-4-(2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
16	 <p style="text-align: center;">16</p>	2-Амино-4-((S)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 16

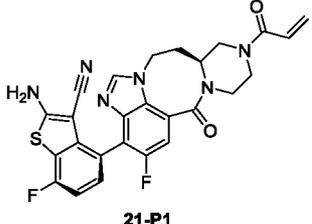
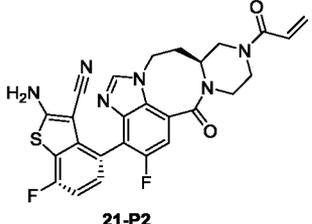
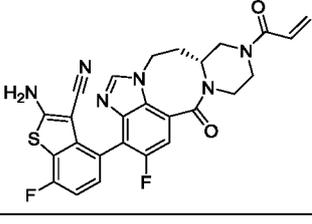
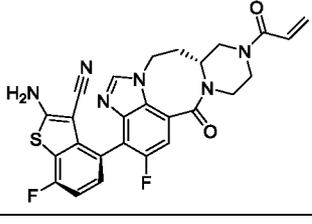
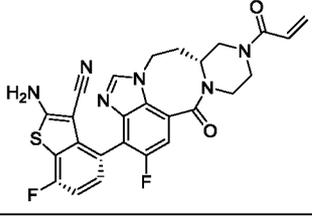
16-P1	 <p style="text-align: center;">16-P1</p>	<p>(<i>R</i>)-2-Амино-4-((<i>S</i>)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 16-P1</p>
16-P2	 <p style="text-align: center;">16-P2</p>	<p>(<i>S</i>)-2-Амино-4-((<i>S</i>)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 16-P2</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>(<i>R</i>)-2-Амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>(<i>S</i>)-2-Амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>2-Амино-4-(4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
17	 <p style="text-align: center;">17</p>	<p>2-Амино-4-((<i>S</i>)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 17</p>

17-P1	 <p style="text-align: center;">17-P1</p>	(R)-2-Амино-4-((S)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 17-P1
17-P2	 <p style="text-align: center;">17-P2</p>	(S)-2-Амино-4-((S)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 17-P2
		2-Амино-4-((R)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-2-Амино-4-((R)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-2-Амино-4-((R)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
18	 <p style="text-align: center;">18</p>	4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 18

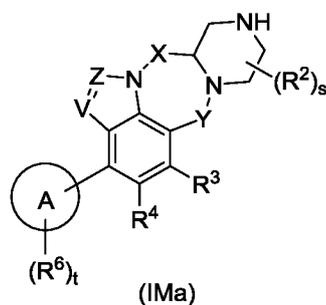
18-P1	 <p style="text-align: center;">18-P1</p>	(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 18-P1
18-P2	 <p style="text-align: center;">18-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 18-P2
		4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
19	 <p style="text-align: center;">19</p>	4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 19

19-P1	 <p style="text-align: center;">19-P1</p>	(R)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 19-P1
19-P2	 <p style="text-align: center;">19-P2</p>	(S)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 19-P2
		4-((R)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		4-(9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3- <i>cd</i>]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
20	 <p style="text-align: center;">20</p>	4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3- <i>cd</i>]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 20

20-P1	 <p style="text-align: center;">20-P1</p>	(R)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил 20-P1
20-P2	 <p style="text-align: center;">20-P2</p>	(S)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил 20-P2
		4-((R)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил
		4-(9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил
21	 <p style="text-align: center;">21</p>	4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тиофен-3-карбонитрил 21

21-P1	 <p style="text-align: center;">21-P1</p>	(R)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 21-P1
21-P2	 <p style="text-align: center;">21-P2</p>	(S)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил 21-P2
		4-((R)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторб ензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(R)-4-((R)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		(S)-4-((R)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фт орбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IМа), или к его соли:

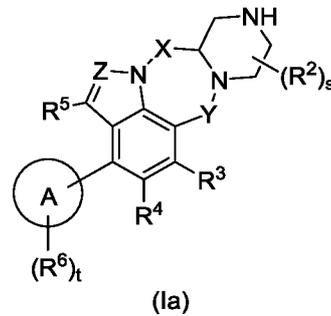


где:

5 кольцо А, V, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁶, s и t являются такими, как определено для

общей формулы (IM).

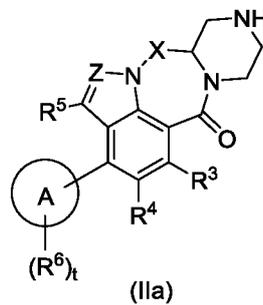
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (Ia), или к его соли:



5 где:

кольцо A, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s и t являются такими, как определено для общей формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIa), или к его соли:

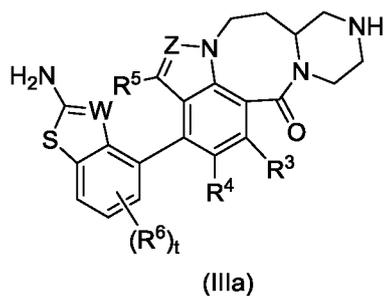


10

где:

кольцо A, X, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (II).

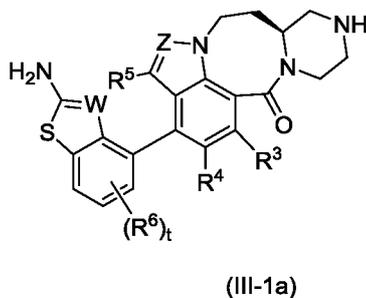
15 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIIa), или к его соли:



где:

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III).

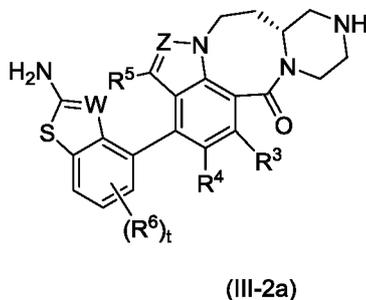
- 5 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-1a), или к его соли:



где:

- 10 W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1).

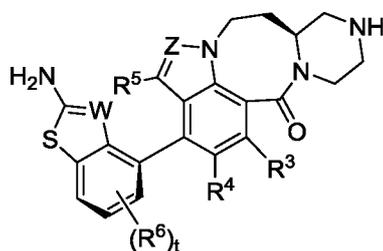
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-2a), или к его соли:



где:

- 15 W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-1-Aa), или к его соли:

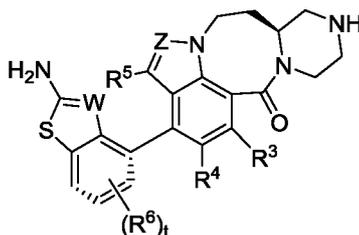


(III-1-Aa)

где:

- 5 W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1-A).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-1-Ba), или к его соли:

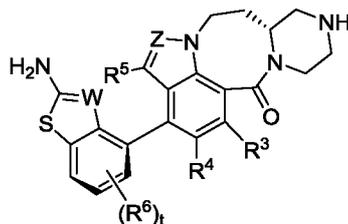


(III-1-Ba)

- 10 где:

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1-B).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-2-Aa), или к его соли:



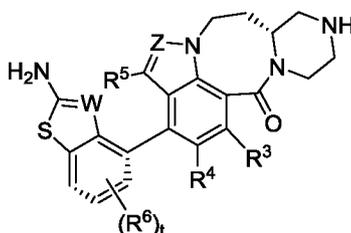
(III-2-Aa)

- 15

где:

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2-A).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-2-Ba), или к его соли:



(III-2-Ba)

5

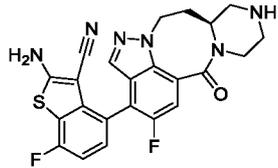
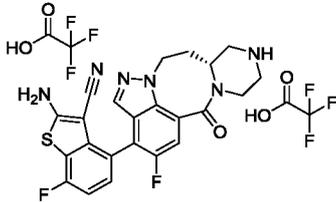
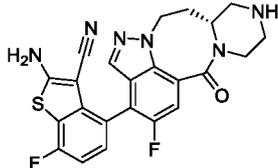
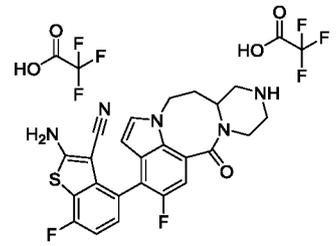
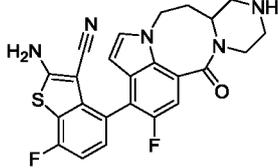
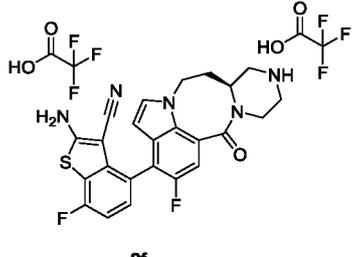
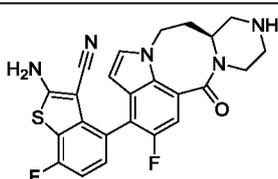
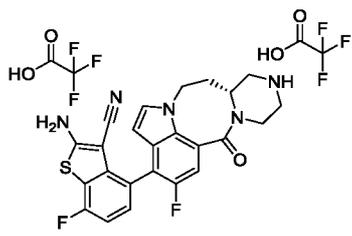
где:

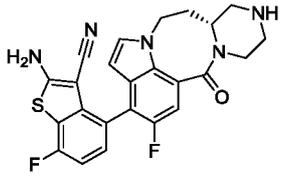
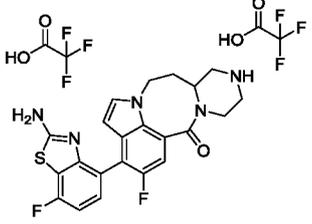
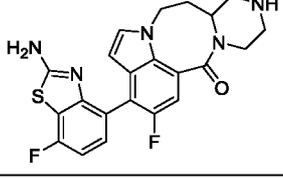
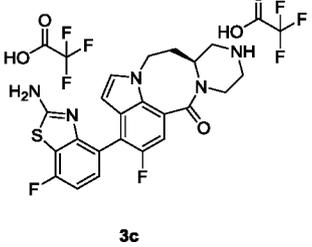
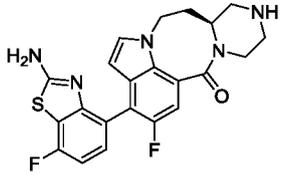
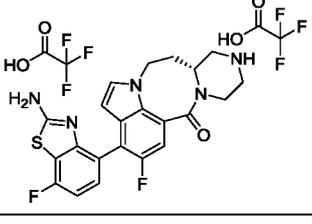
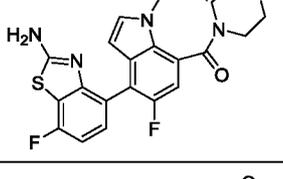
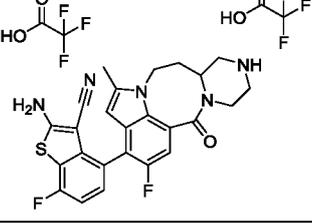
W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2-B).

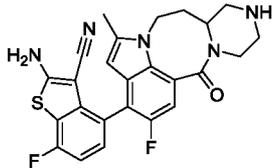
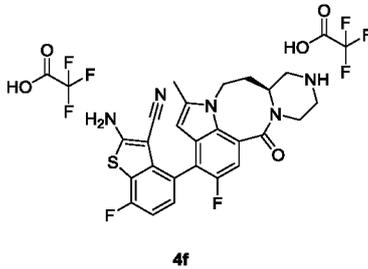
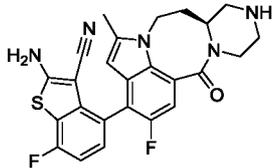
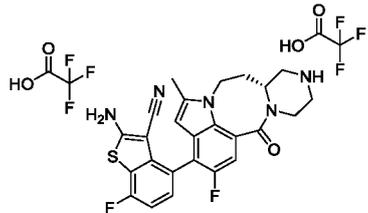
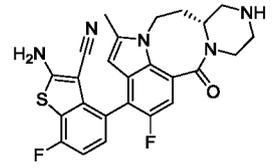
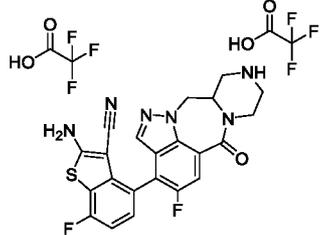
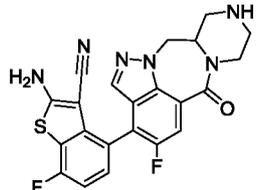
Таблица В

10 Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечнем:

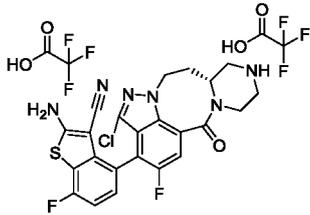
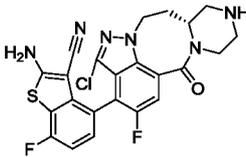
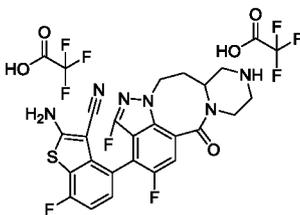
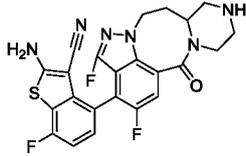
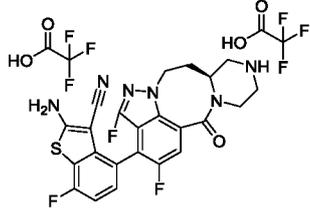
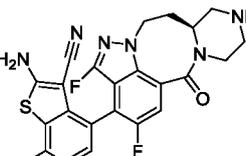
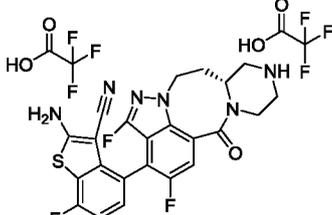
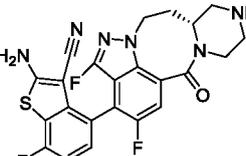
Соединение No.	Структура соединения	Наименование
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
1j		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила 1j

		2-Амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазо л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазо л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазо л-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил) бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
2f	 2f	Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила 2f
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила

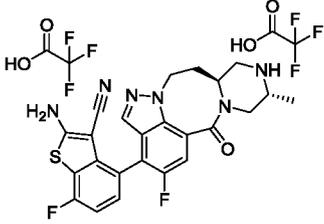
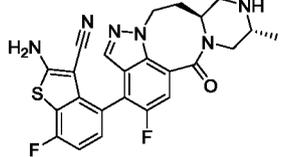
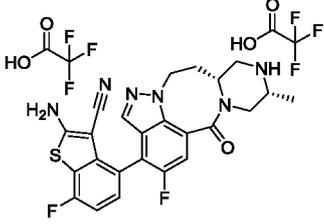
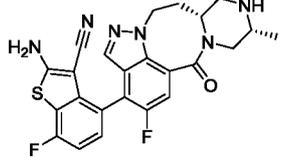
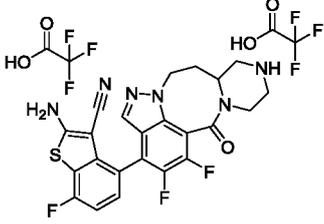
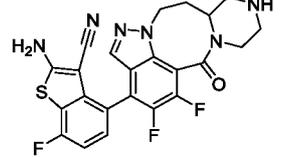
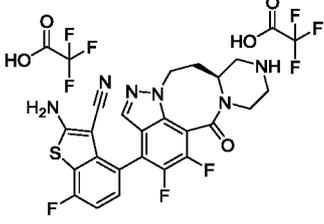
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 3-(2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-она
		3-(2-Амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
3с	 3с	Бис(2,2,2-трифторацетат) (8а <i>S</i>)-3-(2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-она 3с
		(8а <i>S</i>)-3-(2-Амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
		Бис(2,2,2-трифторацетат) (8а <i>R</i>)-3-(2-амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-она
		(8а <i>R</i>)-3-(2-Амино-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-14-он
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>hi</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил а

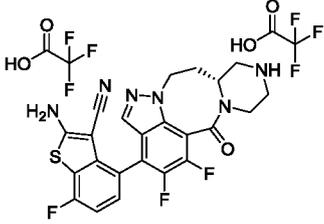
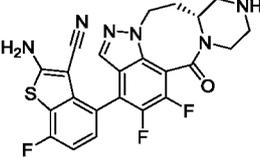
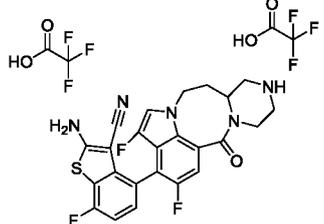
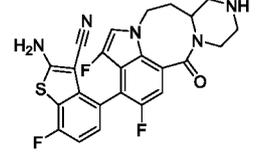
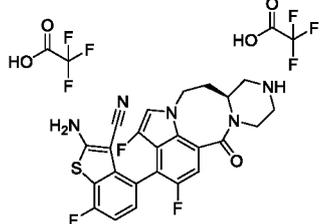
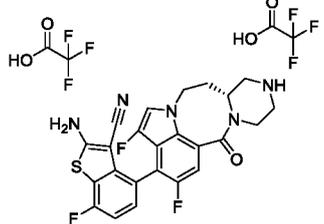
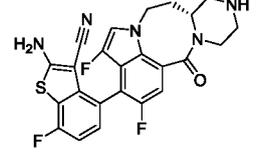
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
4f	 4f	Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила 4f
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6Н-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазепино[6,7,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-(4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6Н-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазепино[6,7,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

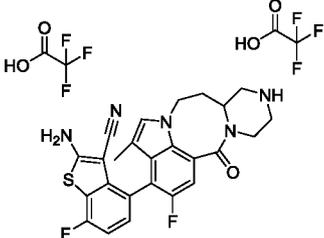
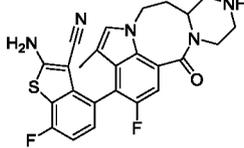
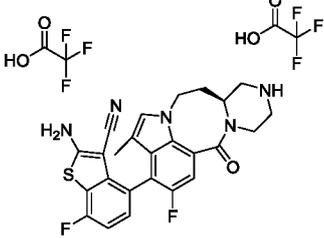
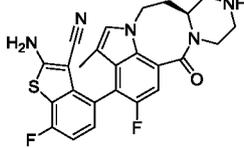
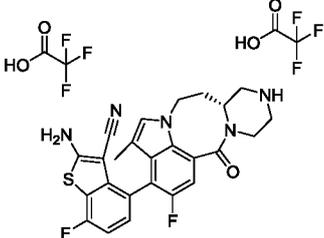
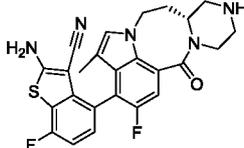
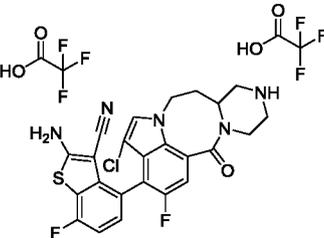
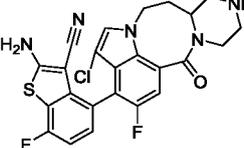
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((11a <i>R</i>)-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazеино[6,7,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-((11a <i>R</i>)-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazеино[6,7,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((11a <i>S</i>)-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazеино[6,7,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-((11a <i>S</i>)-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11а,12-гексагидро-6 <i>H</i> -пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazеино[6,7,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-(4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил а
		2-Амино-4-(4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
7с		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>S</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила 7с
		2-Амино-4-((<i>S</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбон

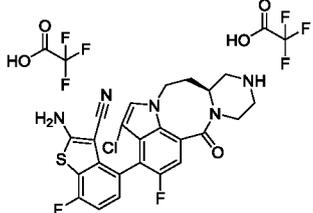
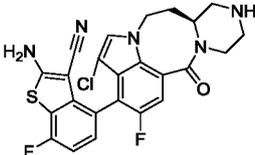
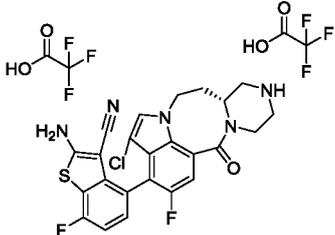
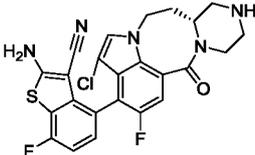
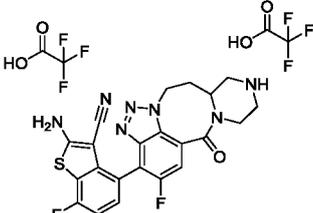
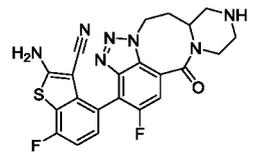
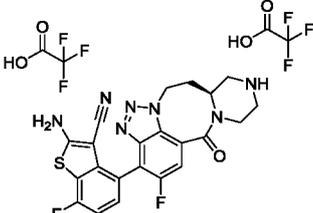
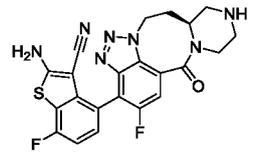
		итрил Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>R</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-4-((<i>R</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-(2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-4-(2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
8e	 8e	Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>S</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила 8e
		2-Амино-4-((<i>S</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

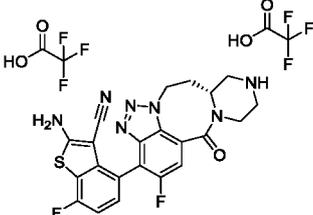
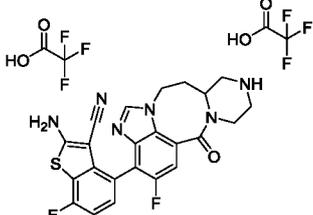
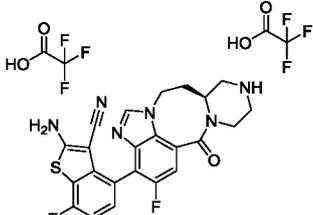
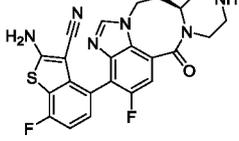
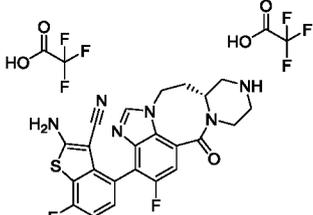
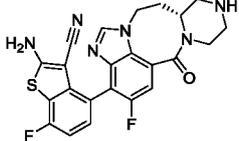
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
9h		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила 9h
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил
		Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила
		2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>])индазол-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил

		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((8a<i>S</i>,11<i>R</i>)-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-((8a<i>S</i>,11<i>R</i>)-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((8a<i>R</i>,11<i>R</i>)-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-((8a<i>R</i>,11<i>R</i>)-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-(1,2-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-4-(1,2-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>S</i>)-1,2-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>S</i>)-1,2-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>

		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>R</i>)-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а, 9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол- 3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонит рила</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>R</i>)-1,2-дифтор-14-оксо-8,8а, 9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индазол- 3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонит рил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-(2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10 ,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2': 5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)-7- фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-4-(2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10 ,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2': 5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)-7- фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>S</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а, 9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-и л)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил а</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>S</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а, 9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-и л)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а, 9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-и л)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил а</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>R</i>)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а, 9,10,11,12-гексагидро-7<i>H</i>,14<i>H</i>-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-и л)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>

		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил а</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-(4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-4-(4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]индол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>

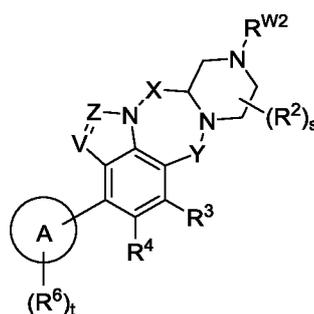
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>S</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пирази-но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>S</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пирази-но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-4-((<i>R</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пирази-но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-4-((<i>R</i>)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пирази-но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-3-ил)-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-(2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-(2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-((<i>S</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6Н,12Н-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>

		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-фтор-4-((<i>R</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-4-(2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-4-(2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-4-((<i>S</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-4-((<i>S</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>
		<p>Бис(2,2,2-трифторацетат) 2-амино-7-4-((<i>R</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрила</p>
		<p>2-Амино-7-4-((<i>R</i>)-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-с<i>d</i>]инден-3-ил)-бензо[<i>b</i>]тиофен-3-карбонитрил</p>

В контексте настоящего документа раскрыто соединение, представленное

общей формулой (IМа), общей формулой (Ia), общей формулой (IIa), общей формулой (IIIa), общей формулой (III-1a), общей формулой (III-2a), общей формулой (III-1-Aa), общей формулой (III-1-Ba), общей формулой (III-2-Aa) или общей формулой (III-2-Ba), или его соль, где соль предпочтительно представляет собой бис(2,2,2-трифторацетат).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IМаа), или к его соли:



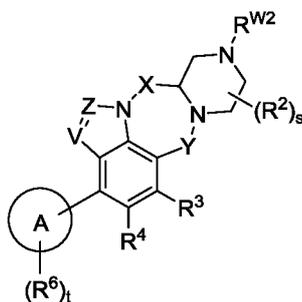
(IМаа)

где:

10 R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, V, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , s и t являются такими, как определено для общей формулы (IМа).

15 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IМаа), или к его соли:



(IМаа)

где:

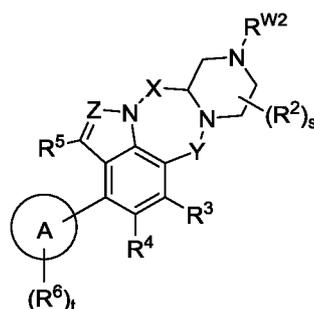


$\text{R}^{\text{W}1}$ и $\text{R}^{\text{W}2}$ являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя $\text{R}^{\text{W}1}$ и $\text{R}^{\text{W}2}$ являются трет-бутоксикарбонил;

5 t равно 0, 1, 2 или 3;

V , X , Y , Z , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 и s являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (Iaa), или к его соли:



10

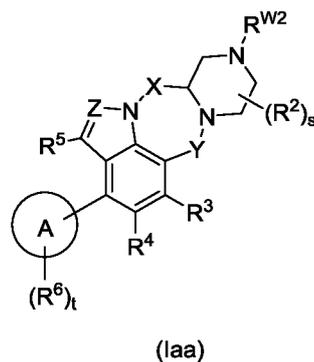
(Iaa)

где:

$\text{R}^{\text{W}2}$ представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, $\text{R}^{\text{W}2}$ представляет собой трет-бутоксикарбонил;

15 кольцо A , X , Y , Z , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s и t являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (Iaa), или к его соли:



где:

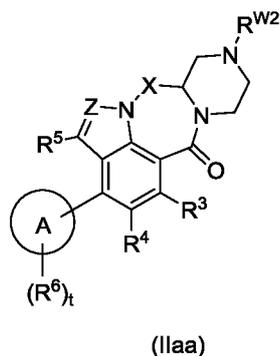


R^{W1} и R^{W2} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

t равно 0, 1, 2 или 3;

X , Y , Z , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и s являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIaa), или к его соли:



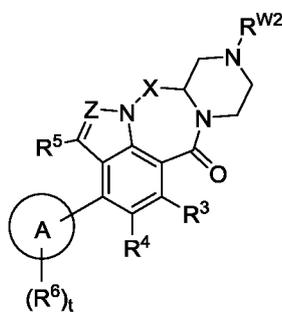
где:

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонилем;

15

кольцо A, X, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (IIa).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIaa), или к его соли:



(IIaa)

5

где:



R^{W1} и R^{W2} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

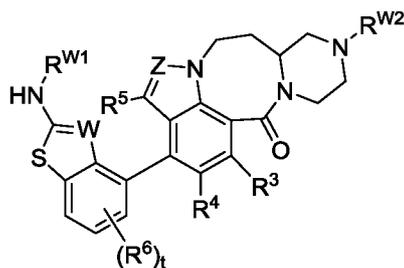
10

t равно 0, 1, 2 или 3;

X, Z, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ являются такими, как определено для общей формулы (IIa).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIIaa), или к его соли:

15



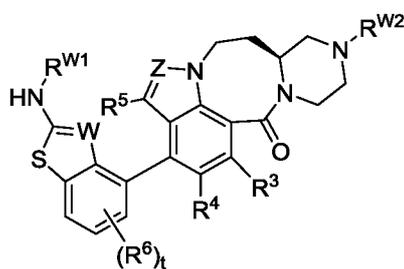
(IIIaa)

где:

R^{W1} и R^{W2} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

W , Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (IIIa).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-1aa), или к его соли:



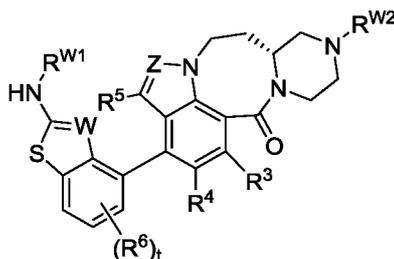
(III-1aa)

где:

R^{W1} и R^{W2} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

W , Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1a).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (III-2aa), или к его соли:



(III-2aa)

где:

R^{W1} и R^{W2} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

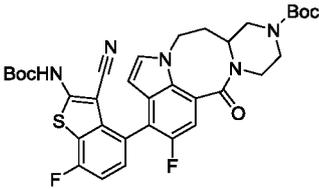
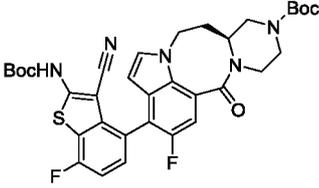
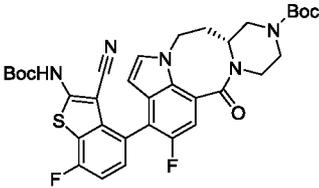
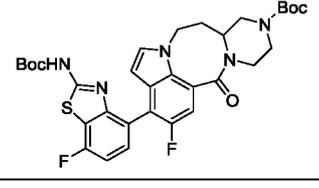
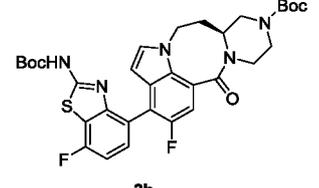
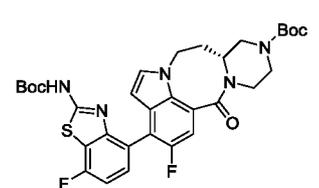
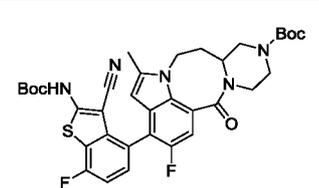
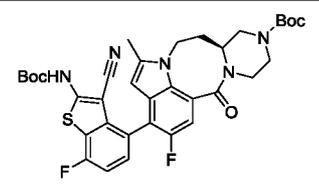
W , Z , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2a).

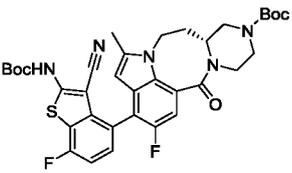
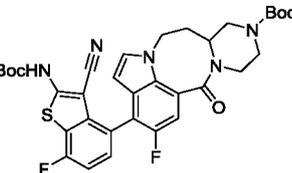
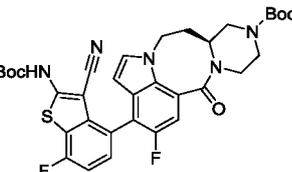
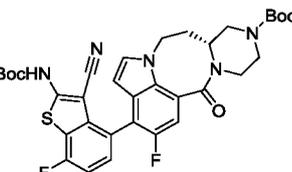
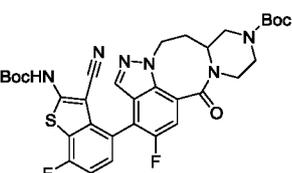
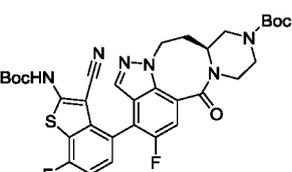
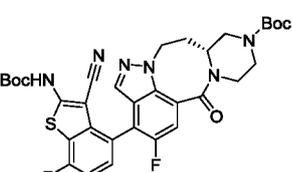
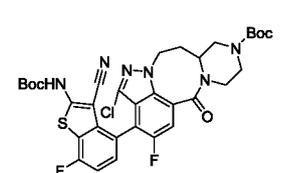
Таблица С

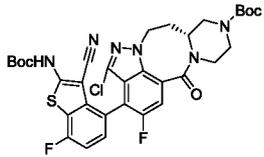
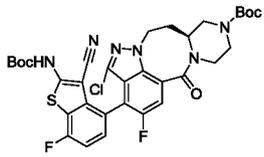
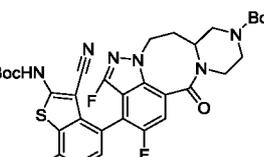
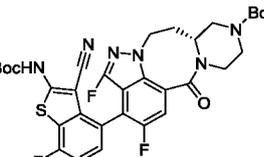
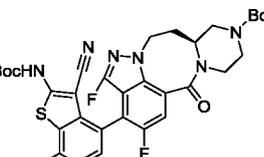
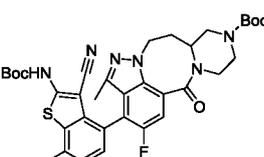
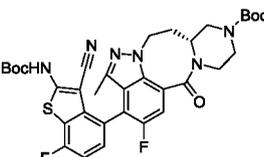
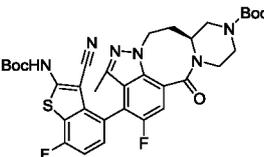
Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечнем:

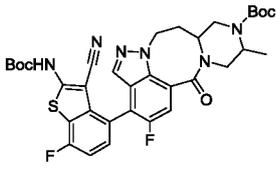
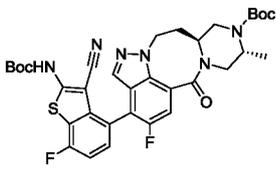
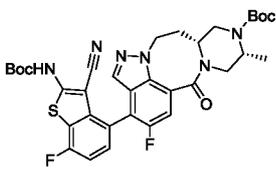
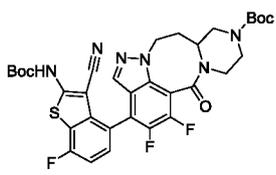
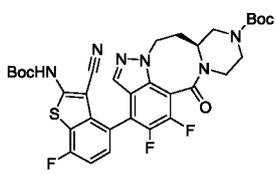
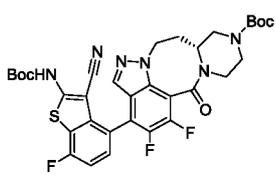
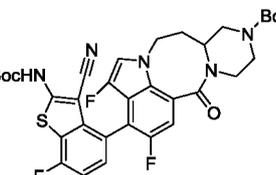
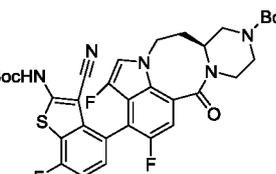
10

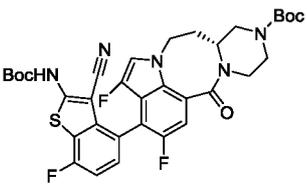
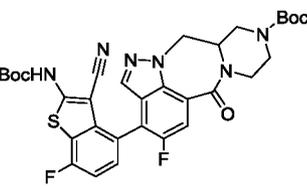
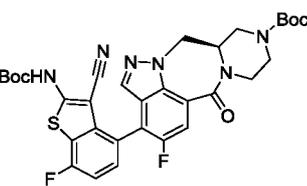
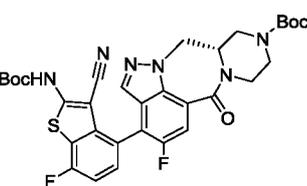
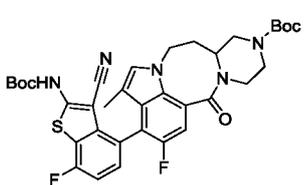
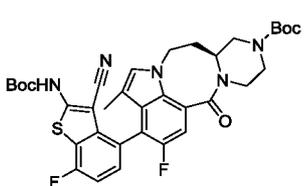
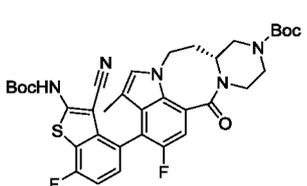
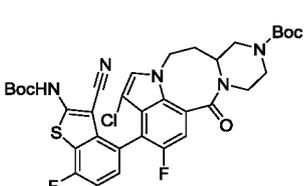
Соединение No.	Структура соединения	Наименование
		трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат
1i		трет-Бутил-(8а <i>S</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат 1i
		трет-Бутил-(8а <i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат

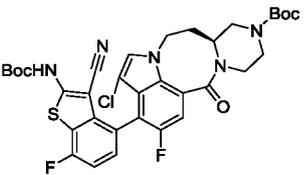
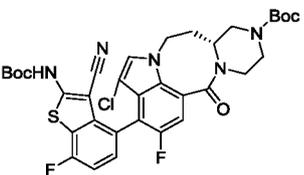
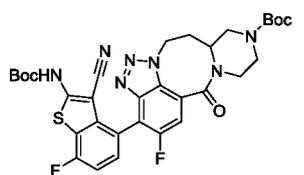
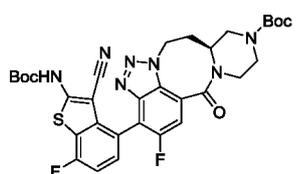
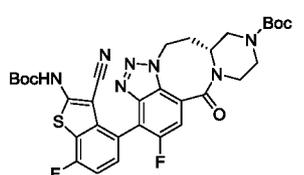
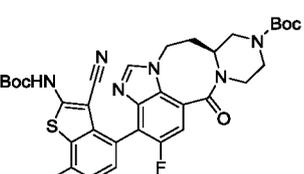
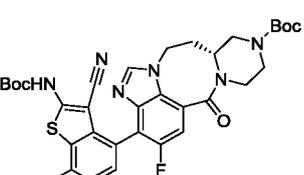
		трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат
2e	 2e	трет-Бутил-(8 <i>aS</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат 2e
		трет-Бутил-(8 <i>aR</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат
		трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат
3b	 3b	трет-Бутил-(8 <i>aS</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат 3b
		трет-Бутил-(8 <i>aR</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[<i>d</i>]тиазол-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат
		трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-5-метил-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат
4e	 4e	трет-Бутил-(8 <i>aS</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-5-метил-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индол-10-карбоксилат 4e

		<p>трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-5-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>

		трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат
7b	 <p style="text-align: center;">7b</p>	трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат 7b
		трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1,2:5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат
		трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1,2:5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат
8d	 <p style="text-align: center;">8d</p>	трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1,2:5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат 8d
		трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат
		трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат
9g	 <p style="text-align: center;">9g</p>	трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирaziно[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1- <i>h</i>]индазол-10-карбоксилат 9g

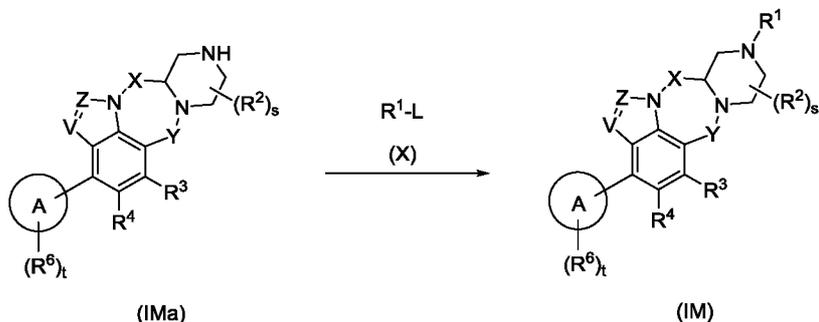
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-11-метил-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]инда зол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8а<i>S</i>,11<i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбе нзо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-11-метил-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8а<i>R</i>,11<i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбе нзо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-11-метил-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбони л)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиоф ен-4-ил)-1,2-дифтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индазол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8а<i>S</i>)-3-(2-((трет-бутоксика рбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-1,2-дифтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]инда зол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8а<i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксика рбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-1,2-дифтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]инда зол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбони л)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиоф ен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индо л-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8а<i>S</i>)-3-(2-((трет-бутоксика рбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пирази но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>hi</i>]индо л-10-карбоксилат</p>

		<p>трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индо-л-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-4-фтор-6-оксо-8,9,11a,12-тетрагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазе-пино[6,7,1-hi]индазол-10(11H)-карбокс-илат</p>
		<p>трет-Бутил-(11aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-4-фтор-6-оксо-8,9,11a,12-тетрагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазе-пино[6,7,1-hi]индазол-10(11H)-к-арбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(11aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-4-фтор-6-оксо-8,9,11a,12-тетрагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]диазе-пино[6,7,1-hi]индазол-10(11H)-к-арбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразин-о[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индо-л-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пи-разино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индо-л-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8aR)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пи-разино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индо-л-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индо-л-10-карбоксилат</p>

		<p>трет-Бутил-(8a<i>S</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пир азино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]и ндол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(8a<i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10<i>H</i>,14<i>H</i>-пир азино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-<i>h</i>]и ндол-10-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-12-оксо-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-9<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5,5а,9,11а-пента азабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-9-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(7a<i>S</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-12-оксо-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-9<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-9-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(7a<i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-12-оксо-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-9<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5,5а,9,11а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-9-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-12-оксо-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-9<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-тетрааза бензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]инден-9-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(7a<i>S</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-12-оксо-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-9<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-те траазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]ин ден-9-карбоксилат</p>
		<p>трет-Бутил-(7a<i>R</i>)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[<i>b</i>]тиофен-4-ил)-2-фтор-12-оксо-6,7,7а,8,10,11-гексагидро-9<i>H</i>,12<i>H</i>-4,5а,9,11а-те траазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-<i>cd</i>]ин ден-9-карбоксилат</p>

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения

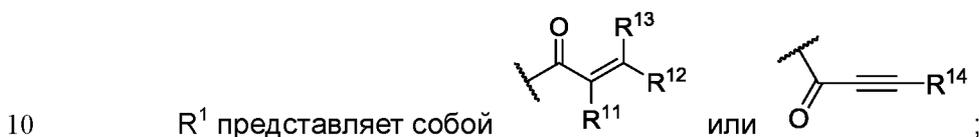
соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



проведение реакции соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли с соединением общей формулы (X) или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли;

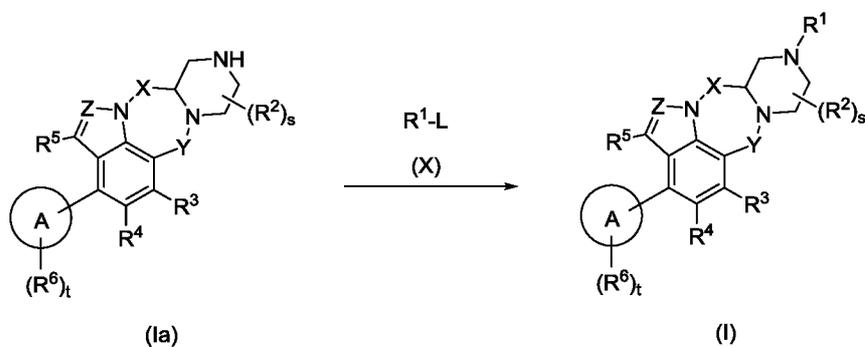
где:

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



кольцо A, V, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , s и t являются такими, как определено для общей формулы (IM).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:

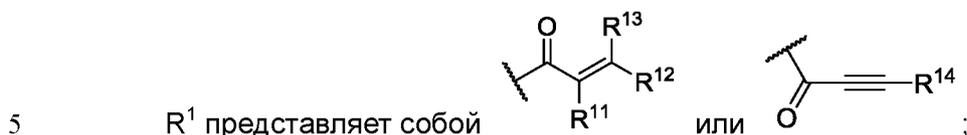


проведение реакции соединения, представленного общей формулой (Ia), или его соли с соединением общей формулы (X) или его солью с получением

соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли;

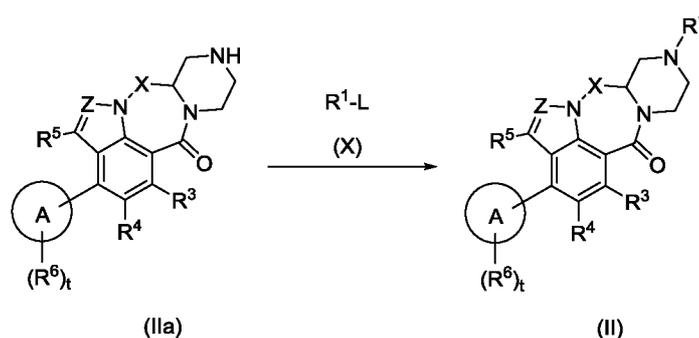
где:

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



кольцо A, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, s и t являются такими, как определено для общей формулы (I).

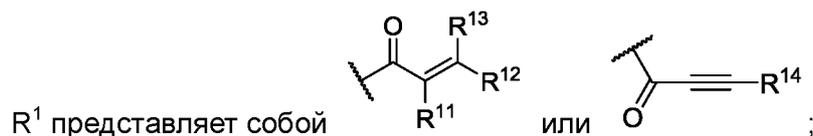
10 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



15 проведение реакции соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли с соединением общей формулы (X) или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

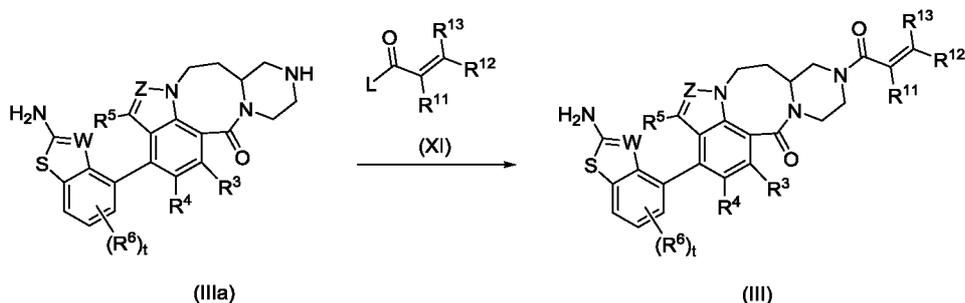
L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



20 кольцо A, X, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и t являются такими, как определено для общей формулы (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически

приемлемой соли, включающему:



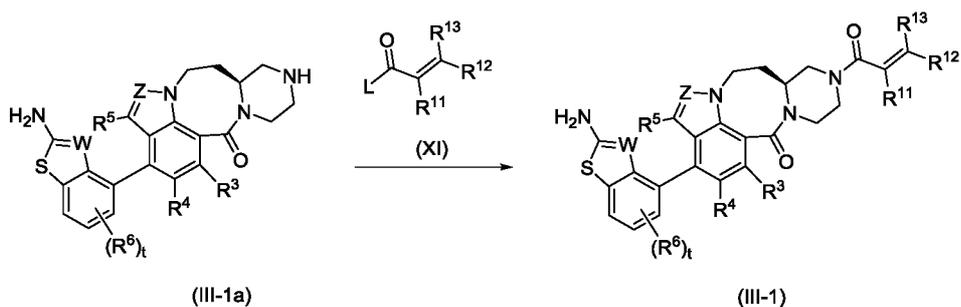
проведение реакции соединения, представленного общей формулой (IIIa), или его соли с соединением общей формулы (XI) или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



проведение реакции соединения, представленного общей формулой (III-1a), или его соли с соединением общей формулы (XI) или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемой соли;

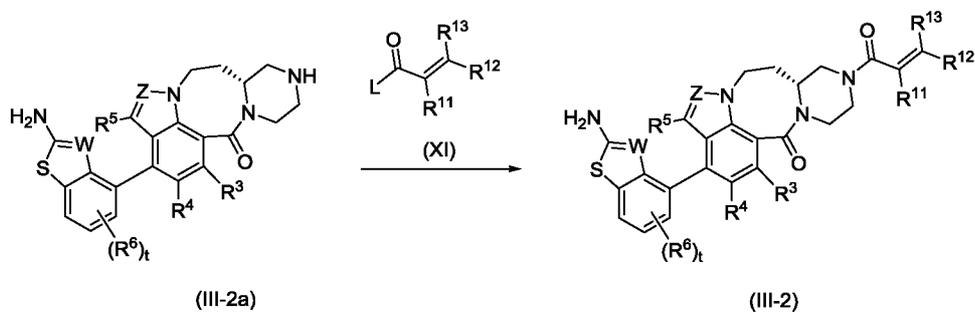
где:

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для

общей формулы (III-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



5

проведение реакции соединения, представленного общей формулой (III-2a), или его соли с соединением общей формулы (XI) или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемой соли;

10

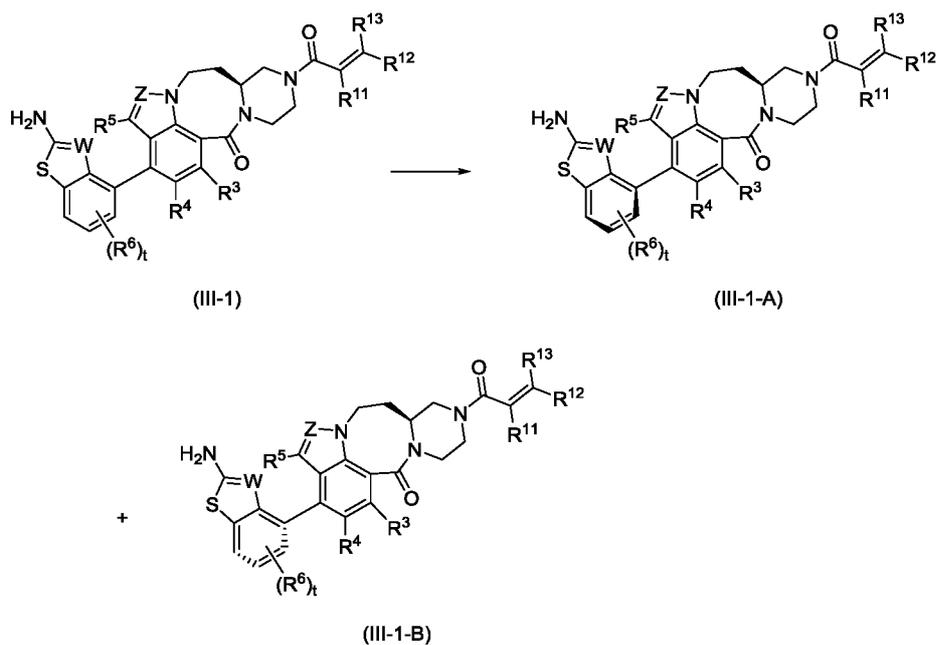
где:

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2).

15

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединений, представленных общей формулой (III-1-A) и общей формулой (III-1-B), или их фармацевтически приемлемых солей, включающему:

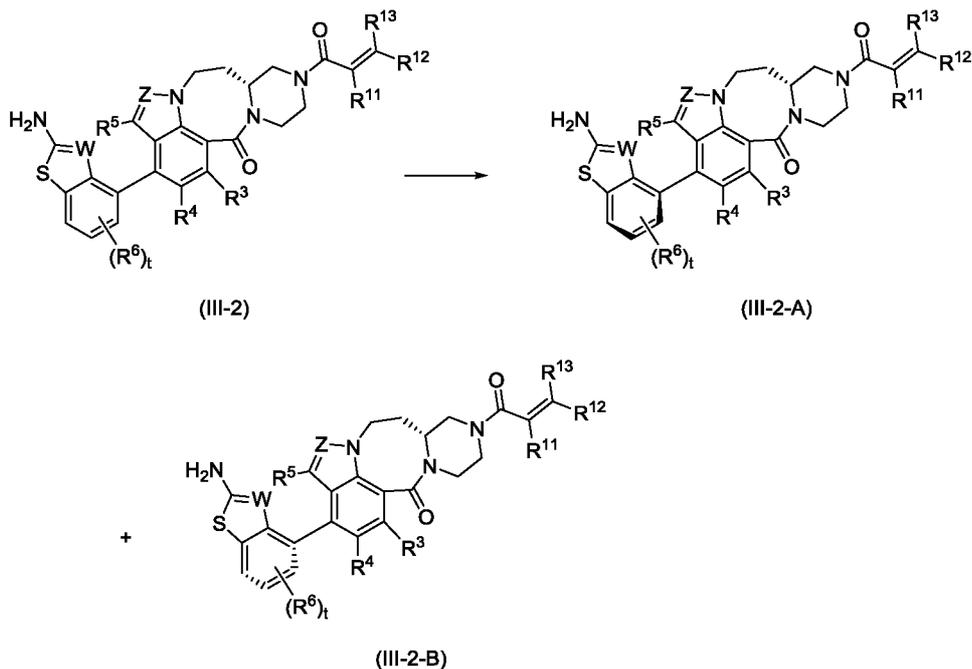


разделение соединения, представленного общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединений, представленных общей формулой (III-1-A) и общей формулой (III-1-B), или их фармацевтически приемлемых солей;

где:

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединений, представленных общей формулой (III-2-A) и общей формулой (III-2-B), или их фармацевтически приемлемых солей, включающему:

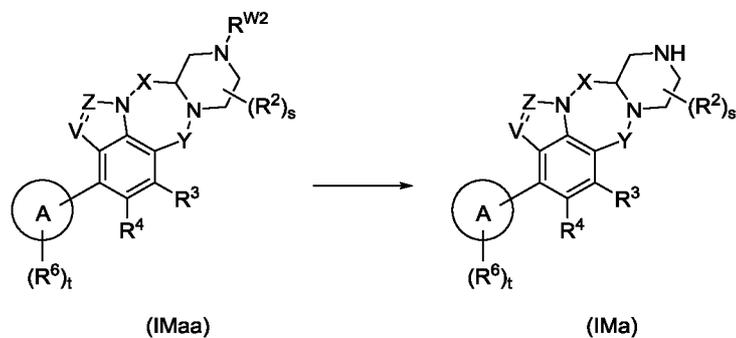


разделение соединения, представленного общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединений, представленных общей формулой (III-2-A) и общей формулой (III-2-B), или их фармацевтически приемлемых солей;

где:

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (IМа), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



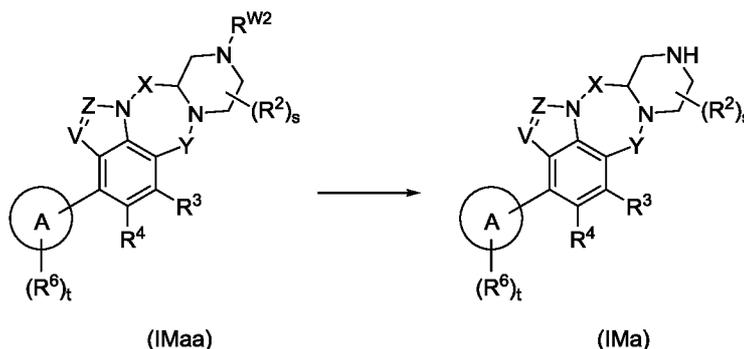
удаление R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IMaa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (IMa), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, V, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , s и t являются такими, как определено для 5 общей формулы (IMa).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли, включающему:



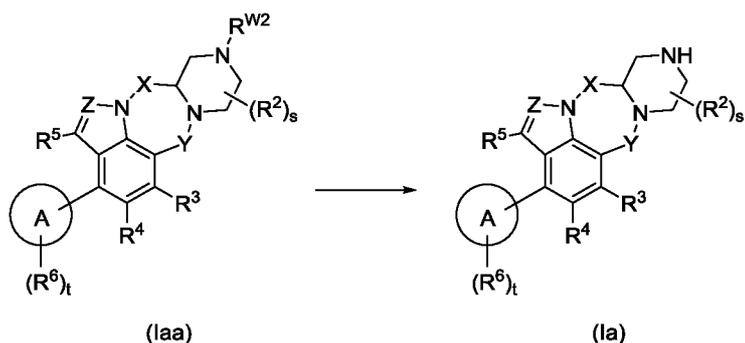
удаление R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IMaa), или 10 его соли с получением соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли, где необязательно, при наличии защитной группы на группе R^6 , также включена стадия удаления защитной группы с группы R^6 до, во время или после реакции снятия защиты;

где:

15 R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, V, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , s и t являются такими, как определено для общей формулы (IMa).

20 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



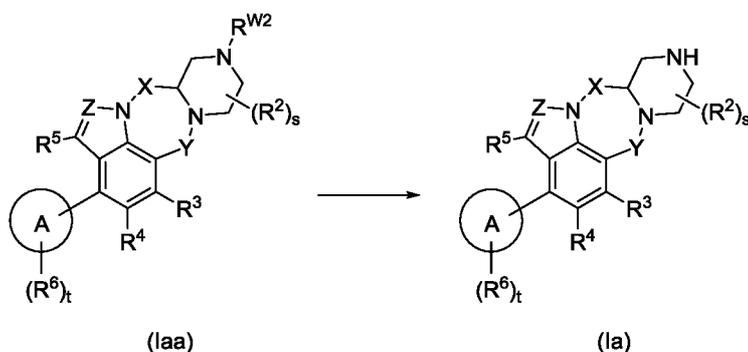
удаление R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (Iaa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

5 где:

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s и t являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (Ia), или его соли, включающему:



удаление R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (Iaa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (Ia), или его соли,

15 где необязательно, при наличии защитной группы на группе R^6 , также включена стадия удаления защитной группы с группы R^6 до, во время или после реакции снятия защиты;

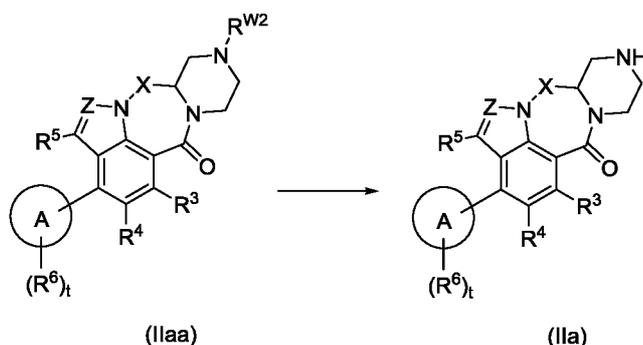
где:

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

20

кольцо A, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s и t являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



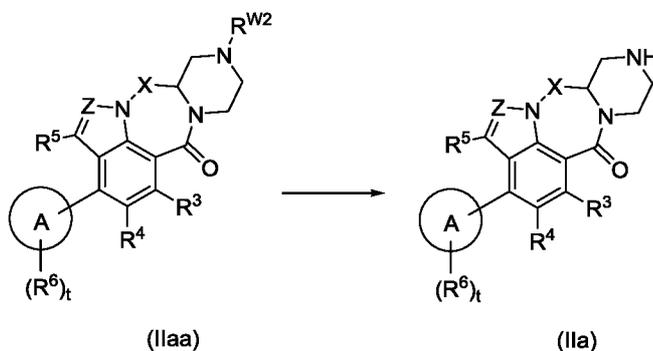
удаление R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IIaa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

10 где:

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, X, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (IIa).

15 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли, включающему:



удаление R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IIaa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли, где необязательно, при наличии защитной группы на группе R⁶, также включена

20

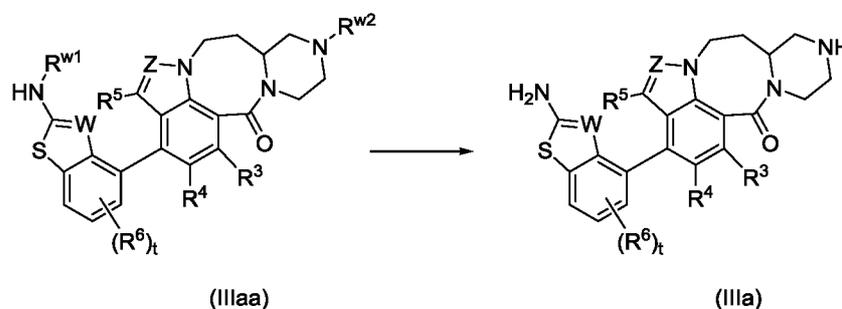
стадия удаления защитной группы с группы R^6 до, во время или после реакции снятия защиты;

где:

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, X, Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (IIa).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (IIIa), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



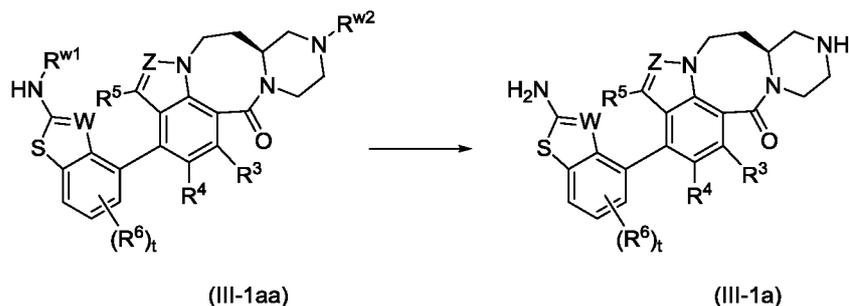
удаление R^{W1} и R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IIIaa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (IIIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

оба заместителя R^{W1} и R^{W2} представляют собой защитные группы аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

W , Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (IIIa).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (III-1a), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



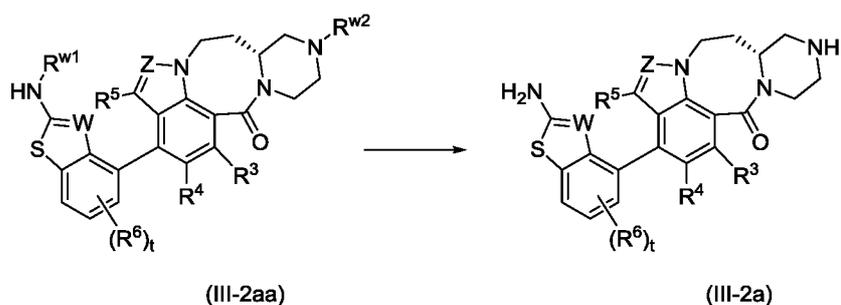
удаление R^{W1} и R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (III-1aa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (III-1a), или его фармацевтически приемлемой соли;

5 где:

оба заместителя R^{W1} и R^{W2} представляют собой защитные группы аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбониллом;

10 W, Z, R^3, R^4, R^5, R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1a).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (III-2a), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



15 удаление R^{W1} и R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (III-2aa), или его соли с получением соединения, представленного общей формулой (III-2a), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

20 оба заместителя R^{W1} и R^{W2} представляют собой защитные группы аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбониллом;

W, Z, R^3, R^4, R^5, R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы

(III-2a).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1),
5 общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B) по настоящему изобретению, и соединение из Таблицы А или их фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

10 Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения, представленного общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединения из Таблицы А, или их фармацевтически
15 приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для ингибирования KRAS G12C.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения, представленного общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединения из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для
20 получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или расстройства, опосредованного KRAS G12C.

25 Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения, представленного общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединения из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для
30 получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения опухоли.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования KRAS G12C, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного общей формулой (IM),

общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединения из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания или расстройства, опосредованного KRAS G12C, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединения из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения опухоли, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединения из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, представленному общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединению из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, представленному общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединению из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для

применения в качестве ингибитора KRAS G12C.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, представленному общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединению из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для применения в лечении и/или предупреждении заболевания или расстройства, опосредованного KRAS G12C.

Настоящее изобретение дополнительно относится к соединению, представленному общей формулой (IM), общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (III), общей формулой (III-1), общей формулой (III-2), общей формулой (III-1-A), общей формулой (III-1-B), общей формулой (III-2-A) или общей формулой (III-2-B), и соединению из Таблицы А, или их фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции для применения в лечении и/или предупреждении опухоли.

Опухоль, описанная выше в настоящем раскрытии, предпочтительно представляет собой рак; еще более предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого (такого как немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака пищевода (также известного как карцинома пищевода), рака эндометрия, рака яичника, холангиокарциномы, рака толстой и прямой кишки (такого как рак толстой кишки и рак прямой кишки), рака печени, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака желудка, уротелиального рака, рака яичка, лейкоза, рака кожи, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака почки, рака носоглотки, рака костей, лимфомы, меланомы, саркомы, периферической нейроэпителиомы, глиомы (такой как астроцитомы и глиобластомы), опухоли мозга и миеломы; более предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака пищевода, рака эндометрия, рака яичника, холангиокарциномы и рака толстой и прямой кишки.

Заболевание или расстройство, опосредованное KRAS G12C, описанное выше в контексте настоящего изобретения, предпочтительно представляет собой опухоль; еще более предпочтительно, опухоль представляет собой рак; более предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого (такого как

немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака пищевода (также известного как карцинома пищевода), рака эндометрия, рака яичника, холангиокарциномы, рака толстой и прямой кишки (такого как рак толстой кишки и рак прямой кишки), рака печени, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака желудка, уротелиального рака, рака яичка, лейкоза, рака кожи, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака почки, рака носоглотки, рака костей, лимфомы, меланомы, саркомы, периферической нейроэпителиомы, глиомы (такой как астроцитомы и глиобластомы), опухоли мозга и миеломы; наиболее предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака пищевода, рака эндометрия, рака яичника, холангиокарциномы и рака толстой и прямой кишки.

В качестве общих рекомендаций, активное соединение по настоящему изобретению предпочтительно представлено в форме дозы на один прием или в форме однократной дозы, которую пациент может вводить самостоятельно. Доза на один прием соединения или композиции по настоящему изобретению может быть выражена в форме таблетки, капсулы, саше, флакона, порошка, гранулы, пастилки, суппозитория, восстанавливаемого порошка или жидкой композиции. Приемлемая доза на один прием может составлять от 0,1 до 1000 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению помимо активного соединения может содержать один или более вспомогательных материалов; вспомогательные материалы могут быть выбраны из группы, состоящей из наполнителя (разбавителя), связующего вещества, увлажняющего агента, разрыхлителя, вспомогательного вещества и т.п. В зависимости от способа введения композиция может содержать от 0,1 до 99 мас.% активного соединения.

Фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент, может иметь форму, подходящую для перорального введения, например, форму таблетки, драже, пастилки, водной или масляной суспензии, диспергируемого порошка или гранул, эмульсии, твердой или мягкой капсулы или сиропа либо эликсира. Композиция для перорального применения может быть получена любым известным в данной области техники способом получения фармацевтических композиций, при этом такая композиция может содержать один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителя, вкусоароматического вещества, красителя и консерванта, с возможностью получения фармацевтической композиции,

привлекательной для глаз и приятной на вкус. Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые для смешивания и пригодные для получения таблетки. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой инертное вспомогательное
5 вещество, гранулирующий агент, разрыхлитель, связующее вещество и смазывающее вещество. Такие таблетки могут не иметь оболочки или с помощью известных способов могут быть покрыты оболочкой, маскирующей вкус лекарственного средства либо замедляющей его распад или всасывание в желудочно-кишечном тракте, что обеспечивает эффект замедленного
10 высвобождения в течение продолжительного времени.

Композиция для перорального применения также может иметь форму мягкой желатиновой капсулы, в которой активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем или с водорастворимым носителем или масляным наполнителем.

Водная суспензия содержит активное вещество и вспомогательное вещество,
15 используемое для смешивания и пригодное для получения водной суспензии. Такое вспомогательное вещество представляет собой суспендирующий агент, диспергирующий агент или увлажняющий агент. Водная суспензия может также содержать один или более консервантов, один или более красителей, один или более корригентов и один или более подсластителей.

20 Масляная суспензия может быть получена суспендированием активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляная суспензия может содержать загуститель. Для получения приятной на вкус композиции в нее могут быть добавлены описанные выше подсластители и корригенты. Для предохранения композиций от порчи также могут быть добавлены антиокислители.

25 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может иметь форму эмульсии типа "масло в воде". Масляная фаза может представлять собой растительное масло, или минеральное масло, или их смесь. Подходящими эмульгаторами могут быть фосфолипиды природного происхождения, при этом эмульсия может также содержать подсластитель, корригент, консервант и
30 антиокислитель. Такая композиция может также содержать паллиативное средство, консервант, краситель и антиокислитель.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь форму стерильного водного раствора для инъекций. Приемлемые носители или растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера и

изотонический раствор хлорида натрия. Стерильная композиция для инъекций может представлять собой стерильную микроэмульсию типа “масло в воде” для инъекций, в которой активный ингредиент растворен в масляной фазе. Инъекционный раствор или микроэмульсия могут быть локально введены в кровоток пациента в больших количествах. В качестве альтернативы, может быть желательно вводить раствор и микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения по настоящему изобретению. Для поддержания такой постоянной концентрации может быть использовано устройство непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является насос для внутривенного введения Deltac CADD-PLUS. TM. 5400.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь форму стерильной водной или масляной суспензии для инъекций для внутримышечного или подкожного введения. Суспензия может быть получена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная композиция для инъекций может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию, полученные в парентерально приемлемом нетоксичном разбавителе или растворителе. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно может быть использовано стерильное нелетучее масло. Для данной цели может быть использована любая смесь нелетучих масел. Кроме того, для получения инъекционных форм также могут быть использованы жирные кислоты.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такая фармацевтическая композиция может быть получена путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при температуре окружающей среды, но жидким в прямой кишке и, следовательно, будет расплавляться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства.

Как хорошо известно специалистам в данной области техники, дозировка лекарственного средства зависит от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь перечнем, активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента, состояние здоровья пациента, поведение пациента, рацион питания пациента, время введения, способ введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть заболевания и т.п. При этом оптимальная схема лечения, например, способ введения, суточная доза соединения

или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть проверена, руководствуясь традиционными схемами лечения.

Описание терминов

5 Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин “алкил” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀ алкил). Алкил предпочтительно представляет собой алкильную группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂ алкил), и более предпочтительно, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкил). Неограничивающие примеры включают: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-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, н-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, н-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, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил, их различные изомеры с разветвленной цепью и т.п. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и если алкил замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов дейтерия, галогенов, алкокси, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксипалкилов, циано, amino, нитро, циклоалкилов, гетероциклилов, арилов и гетероариллов.

30 Термин “алкенил” относится к алкильной группе, содержащей в молекуле по меньшей мере одну углерод–углеродную двойную связь, где алкильная группа является такой, как определено выше, и содержит от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ алкенил). Алкенил предпочтительно представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода (т.е.

C₂₋₆ алкенил). Неограничивающие примеры включают: этенил, пропенил, изопропенил, бутенил и т.п. Алкенил может быть замещенным или незамещенным, и если алкенил замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из
5 одного или более атомов дейтерия, алкокси, галогенов, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкилов, циано, amino, нитро, циклоалкилов, гетероциклилов, арилов и гетероарилов.

Термин “алкинил” относится к алкильной группе, содержащей в молекуле по меньшей мере одну углерод–углеродную тройную связь, где алкильная группа
10 является такой, как определено выше, и содержит от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода (т.е. C₂₋₁₂ алкинил). Алкинил предпочтительно представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C₂₋₆ алкинил). Неограничивающие примеры включают: этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Алкинил может быть замещенным или незамещенным, и
15 если алкинил замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов дейтерия, алкокси, галогенов, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкилов, циано, amino, нитро, циклоалкилов, гетероциклилов, арилов и гетероарилов.

Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил), где алкил является таким, как
20 определено выше. Неограничивающие примеры включают: метокси, этокси, пропокси, бутокси и т.п. Алкокси может быть замещенным или незамещенным, и если алкокси замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более
25 атомов дейтерия, галогенов, алкокси, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкилов, циано, amino, нитро, циклоалкилов, гетероциклилов, арилов и гетероарилов.

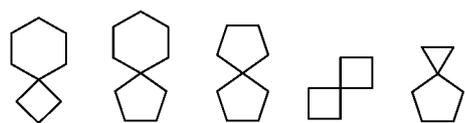
Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому полностью углеродному кольцу (т.е. моноциклический
30 циклоалкил) или к полициклической системе (т.е. полициклический циклоалкил), имеющим от 3 до 20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 3–20-членный циклоалкил). Циклоалкил предпочтительно представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до
35 циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов (т.е. 3–8-членный

циклоалкил) и, наиболее предпочтительно, циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 6 кольцевых атомов (т.е. 3–6-членный циклоалкил).

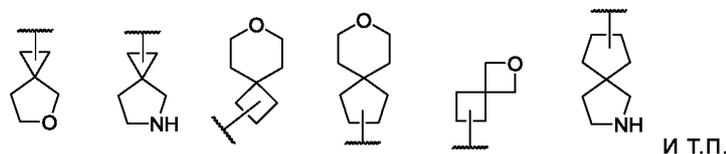
Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т.п.

Полициклический циклоалкил включает: спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

Термин “спироциклоалкил” относится к полициклической системе, в которой атом углерода (называемый спироатомом) является общим для колец, кольца которой могут содержать одну или более двойных связей или один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы (при этом азот может быть необязательно окислен с образованием оксида азота; сера может быть необязательно замещена оксогруппой с образованием сульфоксида или сульфона, за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S-), при условии, что имеется по меньшей мере одно полностью углеродное кольцо и точка присоединения находится на полностью углеродном кольце; и которая имеет в своем составе от 5 до 20 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 5–20-членный спироциклоалкил). Спироциклоалкил предпочтительно представляет собой спироциклоалкильную группу, содержащую от 6 до 14 кольцевых атомов (т.е. 6–14-членный спироциклоалкил), и более предпочтительно, спироциклоалкильную группу, содержащую от 7 до 10 кольцевых атомов (т.е. 7–10-членный спироциклоалкил). Спироциклоалкил включает моноспироциклоалкил и полиспироциклоалкил (например, биспироциклоалкил), предпочтительно моноспироциклоалкил или биспироциклоалкил и, более предпочтительно, 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/3-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 5-членный/7-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Неограничивающие примеры включают:

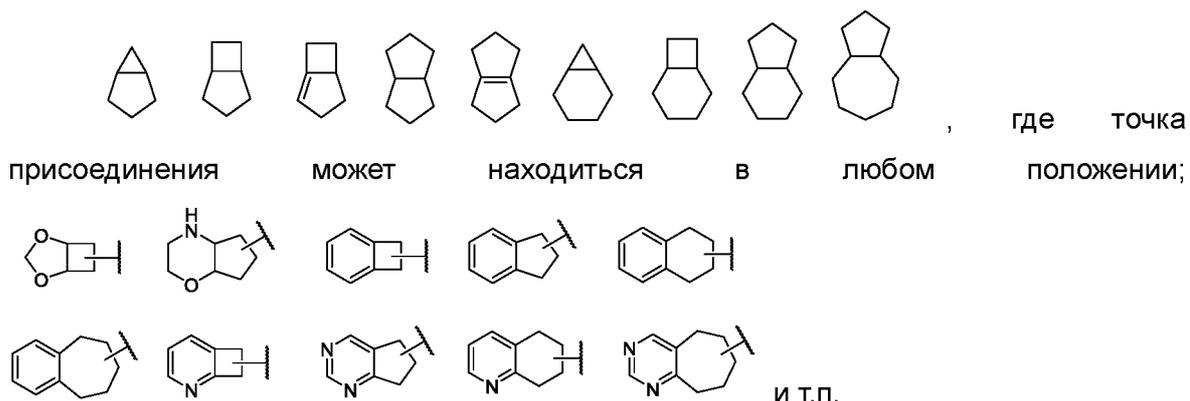


, где точка присоединения может находиться в любом положении;

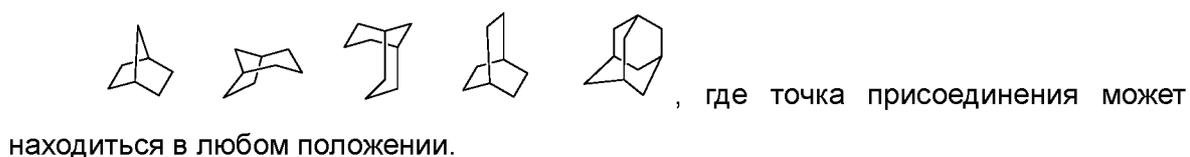


и т.п.

Термин “конденсированный циклоалкил” относится к полициклической системе, в которой два смежных атома углерода являются общими для колец, которая образована объединением моноциклической циклоалкильной группы с одной или более моноциклическими циклоалкильными группами или объединением моноциклической циклоалкильной группы с одной или более гетероциклическими группами, арильными группами или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на моноциклической циклоалкильной группе; в которой кольца могут содержать одну или более двойных связей и которая имеет в своем составе от 5 до 20 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 5–20-членный конденсированный циклоалкил). Конденсированный циклоалкил предпочтительно представляет собой конденсированную циклоалкильную группу, содержащую от 6 до 14 кольцевых атомов (т.е. 6–14-членный конденсированный циклоалкил), и более предпочтительно, конденсированную циклоалкильную группу, содержащую от 7 до 10 кольцевых атомов (т.е. 7–10-членный конденсированный циклоалкил). Конденсированный циклоалкил включает бициклический конденсированный циклоалкил и полициклический конденсированный циклоалкил (например, трициклический конденсированный циклоалкил и тетрациклический конденсированный циклоалкил), предпочтительно, бициклический конденсированный циклоалкил или трициклический конденсированный циклоалкил и, более предпочтительно, 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/3-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 5-членный/7-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный бициклический конденсированный циклоалкил. Неограничивающие примеры включают:



Термин “мостиковый циклоалкил” относится к полностью углеродной полициклической системе, в которой два атома углерода, не связанных напрямую, являются общими для колец, кольца которой могут содержать одну или более двойных связей и которая содержит от 5 до 20 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. 5–20-членный мостиковый циклоалкил). Мостиковый циклоалкил предпочтительно представляет собой мостиковую циклоалкильную группу, содержащую от 6 до 14 атомов углерода (т.е. 6–14-членный мостиковый циклоалкил), и более предпочтительно, мостиковую циклоалкильную группу, содержащую от 7 до 10 атомов углерода (т.е. 7–10-членный мостиковый циклоалкил). Мостиковый циклоалкил включает бициклический мостиковый циклоалкил и полициклический мостиковый циклоалкил (например, трициклический мостиковый циклоалкил и тетрациклический мостиковый циклоалкил), предпочтительно, бициклический мостиковый циклоалкил или трициклический мостиковый циклоалкил. Неограничивающие примеры включают:



Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным, и если циклоалкил замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов дейтерия, галогенов, алкилов, алкокси, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкилов, оксо, циано, амина, нитро, циклоалкилов, гетероциклилов, арилов и гетероариллов.

Термин “гетероциклил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому гетероциклу (т.е. моноциклический гетероциклил) или полициклической гетероциклической системе (т.е.

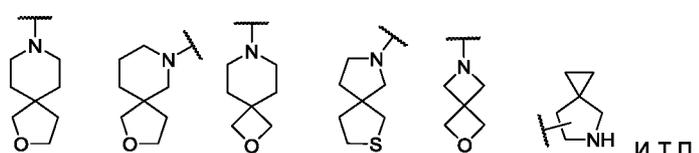
полициклический гетероциклил), содержащим в кольце (кольцах) по меньшей мере один (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы (азот может быть необязательно окислен с образованием оксида азота; сера может быть необязательно замещена оксогруппой с образованием сульфоксида или сульфона, за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S-), и имеющим в своем составе от 3 до 20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 3–20-членный гетероциклил). Гетероциклил предпочтительно представляет собой гетероциклильную группу, содержащую от 3 до 12 кольцевых атомов (т.е. 3–12-членный гетероциклил); еще более предпочтительно, гетероциклильную группу, содержащую от 3 до 8 кольцевых атомов (т.е. 3–8-членный гетероциклил); более предпочтительно, гетероциклильную группу, содержащую от 3 до 6 кольцевых атомов (т.е. 3–6-членный гетероциклил); и, наиболее предпочтительно, гетероциклильную группу, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов (т.е. 5- или 6-членный гетероциклил).

Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают: пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.п.

Полициклический гетероциклил включает спирогетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил.

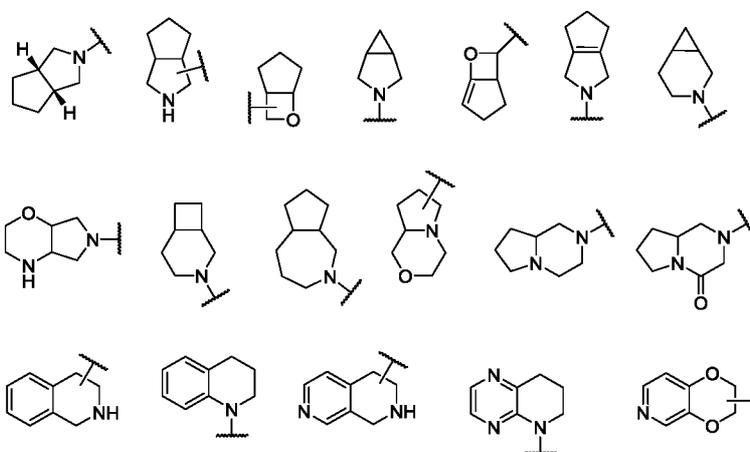
Термин “спирогетероциклил” относится к полициклической гетероциклической системе, в которой атом (называемый спироатомом) является общим для колец, кольца которой могут содержать одну или более двойных связей и которая содержит по меньшей мере один (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы (при этом азот может быть необязательно окислен с образованием оксида азота; сера может быть необязательно замещена оксогруппой с образованием сульфоксида или сульфона, за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S-), при условии, что имеется по меньшей мере одна моноциклическая гетероциклильная группа и точка присоединения находится на моноциклической гетероциклильной группе; и которая имеет в своем составе от 5 до 20 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 5–20-членный спирогетероциклил). Спирогетероциклил предпочтительно представляет собой спирогетероциклильную группу, содержащую от 6 до 14 кольцевых атомов (т.е. 6–14-членный спирогетероциклил), и более предпочтительно, спирогетероциклильную группу, содержащую от 7 до 10 кольцевых атомов (т.е. 7–10-членный спирогетероциклил). Спирогетероциклил включает

- моноспирогетероциклил и полиспирогетероциклил (например, биспирогетероциклил), предпочтительно, моноспирогетероциклил или биспирогетероциклил и, более предпочтительно, 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/3-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 5-членный/7-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный моноспирогетероциклил.
- 10 Неограничивающие примеры включают:



- Термин “конденсированный гетероциклил” относится к полициклической гетероциклической системе, в которой два смежных атома являются общими для колец, кольца которой могут содержать одну или более двойных связей и которая
- 15 содержит по меньшей мере один (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы (азот может быть необязательно окислен с образованием оксида азота; сера может быть необязательно замещена оксогруппой с образованием сульфоксида или сульфона, за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S-); которая образована объединением моноциклической
- 20 гетероциклической группы с одной или более моноциклическими гетероциклическими группами или объединением моноциклической гетероциклической группы с одной или более циклоалкильными группами, арильными группами или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на моноциклической гетероциклической группе; и которая имеет в своем составе от 5 до 20 (например, 5, 6,
- 25 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 5–20-членный конденсированный гетероциклил). Конденсированный гетероциклил предпочтительно представляет собой конденсированную гетероциклическую группу, содержащую от 6 до 14 кольцевых атомов (т.е. 6–14-членный конденсированный гетероциклил), и более предпочтительно, конденсированную гетероциклическую
- 30 группу, содержащую от 7 до 10 кольцевых атомов (т.е. 7–10-членный конденсированный гетероциклил). Конденсированный гетероциклил включает бициклический и полициклический конденсированный гетероциклил (например, трициклический конденсированный гетероциклил и тетрациклический

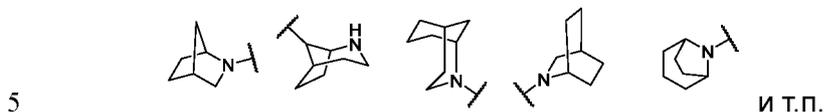
- конденсированный гетероцикл), предпочтительно, бициклический конденсированный гетероцикл или трициклический конденсированный гетероцикл, более предпочтительно, 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/3-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 5-членный/7-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероцикл.
- 10 Неограничивающие примеры включают:



и т.п.

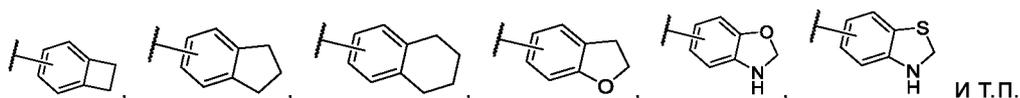
- Термин “мостиковый гетероцикл” относится к полициклической гетероциклической системе, в которой два атома, не связанных напрямую, являются общими для колец, кольца которой могут содержать одну или более двойных связей и содержат по меньшей мере один (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы (азот может быть необязательно окислен с образованием оксида азота; сера может быть необязательно замещена оксогруппой с образованием сульфоксида или сульфона, за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S-); и которая имеет в своем составе от 5 до 20 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) кольцевых атомов (т.е. 5–20-членный мостиковый гетероцикл). Мостиковый гетероцикл предпочтительно представляет собой мостиковую гетероциклическую группу, содержащую от 6 до 14 кольцевых атомов (т.е. 6–14-членный мостиковый гетероцикл), и более предпочтительно, мостиковую гетероциклическую группу, содержащую от 7 до 10 кольцевых атомов (т.е. 7–10-членный мостиковый гетероцикл). В зависимости от количества составляющих колец мостиковый гетероцикл может быть разделен на бициклический мостиковый гетероцикл и полициклический мостиковый

гетероциклил (например, трициклический мостиковый гетероциклил и тетрациклический мостиковый гетероциклил), предпочтительно, бициклический мостиковый гетероциклил или трициклический мостиковый гетероциклил. Неограничивающие примеры включают:



Гетероциклил может быть замещенным или незамещенным, и если гетероциклил замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов дейтерия, галогенов, алкилов, алкокси, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкилов, оксо, циано, амина, нитро, циклоалкилов, гетероциклилов, арилов и гетероариллов.

Термин “арил” относится к моноциклическому полностью углеродному ароматическому кольцу (т.е. моноциклический арил) или полициклической ароматической кольцевой системе (т.е. полициклический арил), имеющим сопряженную π-электронную систему, содержащим от 6 до 14 (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) кольцевых атомов (т.е. 6–14-членный арил). Арил предпочтительно представляет собой арильную группу, содержащую от 6 до 10 кольцевых атомов (т.е. 6–10-членный арил). Примером моноциклического арила является фенил. Неограничивающие примеры полициклического арила включают: нафтил, антрил, фенантрил и т.п. Полициклический арил также включает полициклический арил, образованный объединением фенильной группы с одной или более гетероциклическими группами или циклоалкильными группами или объединением нафтильной группы с одной или более гетероциклическими группами или циклоалкильными группами, где точка присоединения находится на фенильной группе или на нафтильной группе, и в таких случаях количество кольцевых атомов по-прежнему соответствует количеству кольцевых атомов в полициклической ароматической кольцевой системе; неограничивающие примеры включают:

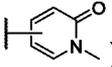


Арил может быть замещенным или незамещенным, и если арил замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов дейтерия, галогенов, алкилов, алкокси, галогеналкилов, галогеналкокси,

циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксиды, гидроксиалкилы, оксо-, циано-, амино-, нитро-, циклоалкилы, гетероциклолы, арилы и гетероарилы.

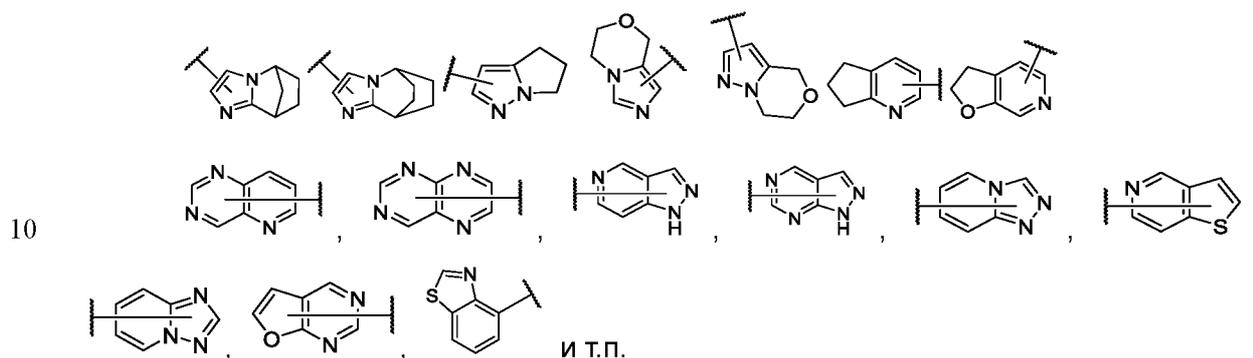
Термин "гетероарил" относится к моноциклическому гетероароматическому кольцу (т.е. моноциклический гетероарил) или полициклической гетероароматической кольцевой системе (т.е. полициклический гетероарил), 5 имеющим сопряженную π-электронную систему, содержащим в кольце (кольцах) по меньшей мере один (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, кислорода и серы (азот может быть необязательно окислен с образованием оксида азота; сера может быть необязательно замещена оксогруппой с образованием сульфоксида или сульфона, за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S-), 10 и имеющим в своем составе от 5 до 14 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) кольцевых атомов (т.е. 5–14-членный гетероарил). Гетероарил предпочтительно представляет собой гетероарильную группу, содержащую от 5 до 10 кольцевых атомов (т.е. 5–10-членный гетероарил), более предпочтительно, моноциклическую гетероарильную группу, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов (т.е. 5- или 6-членный 15 моноциклический гетероарил), или бициклическую гетероарильную группу, содержащую от 8 до 10 кольцевых атомов (т.е. 8–10-членный бициклический гетероарил), и наиболее предпочтительно, 5- или 6-членную моноциклическую гетероарильную группу, содержащую в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из 20 группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или 8–10-членную бициклическую гетероарильную группу, содержащую в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы.

Неограничивающие примеры моноциклического гетероарила включают: фуранил, тиенил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, 25 тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, фуразанил, пирролил, N-алкилпирролил, пиридинил, пиримидинил, пиридонил, N-алкилпиридинон

(например, , пиразинил, пиридазинили т.п.

Неограничивающие примеры полициклического гетероарила включают: индолил, индазолил, хинолил, изохинолил, хиноксалинил, фталазинил, 30 бензимидазолил, бензотиенил, хиназолинил, бензотиазолил, карбазолил и т.п. Полициклический гетероарил также включает полициклический гетероарил, образованный объединением моноциклической гетероарильной группы с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится на ароматическом кольце, и в таких случаях количество кольцевых атомов по-прежнему соответствует

количеству кольцевых атомов в полициклической гетероароматической кольцевой системе. Полициклический гетероарил также включает полициклический гетероарил, образованный объединением моноциклической гетероарильной группы с одной или более циклоалкильными группами или гетероциклическими группами, где точка присоединения находится на моноциклическом гетероароматическом кольце, и в таких случаях количество кольцевых атомов по-прежнему соответствует количеству кольцевых атомов в полициклической гетероароматической кольцевой системе. Неограничивающие примеры включают:



Гетероарил может быть замещенным или незамещенным, и если он замещен, он может быть замещен в любой доступной точке присоединения, а заместитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из одного или более атомов дейтерия, галогенов, алкилов, алкокси, галогеналкилов, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклических, гидроксидов, гидроксидов алкилов, циано, амино, нитро, циклоалкилов, гетероциклических, арилов и гетероариллов.

15

Термин “защитная группа аминогруппы” относится к легкоудаляемой группе, вводимой в аминогруппу для того, чтобы аминогруппа оставалась неизменной, когда другие части молекулы участвуют в реакциях. Неограничивающие примеры включают: (триметилсилил)этоксиметил, тетрагидропиранил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), аллилоксикарбонил (Alloc), триметилсилилэтоксикарбонил (Teos), метоксикарбонил, этоксикарбонил, фталоил (Pht), п-толуолсульфонил (Tos), трифторацетил (Tfa), тритил (Trt), 2,4-диметоксибензил (DMB), ацетил, бензил, аллил, п-метоксибензил и т.п.

20

25

Термин “защитная группа гидроксильной группы” относится к легкоудаляемой группе, вводимой в гидроксильную группу для блокирования или защиты гидроксильной группы, чтобы реакции протекали по другим функциональным группами соединения. Неограничивающие примеры включают: триметилсилил

30

(TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS), трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), метил, трет-бутил, аллил, бензил, метоксиметил (MOM), этоксиэтил, 2-тетрагидропиранил (THP), формил, ацетил, бензоил, п-нитробензоил и т.п.

5 Термин “циклоалкилокси” относится к группе циклоалкил-О-, где циклоалкил является таким, как определено выше.

Термин “гетероциклилокси” относится к группе гетероциклил-О-, где гетероциклил является таким, как определено выше.

10 Термин “арилокси” относится к группе арил-О-, где арил является таким, как определено выше.

Термин “гетероарилокси” относится к группе гетероарил-О-, где гетероарил является таким, как определено выше.

Термин “алкилтио” относится к группе алкил-S-, где алкил является таким, как определено выше.

15 Термин “галогеналкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или более галогенами, где алкильная группа является такой, как определено выше.

Термин “галогеналкокси” относится к алкоксильной группе, замещенной одним или более галогенами, где алкоксильная группа является такой, как определено выше.

20 Термин “дейтерированный алкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами дейтерия, где алкил является таким, как определено выше.

25 Термин “гидроксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или более гидроксильными группами, где алкильная группа является такой, как определено выше.

Термин “галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин “гидрокси” относится к группе -ОН.

Термин “сульфгидрил” относится к группе -SH.

Термин “амино” относится к группе -NH₂.

30 Термин “циано” относится к группе -CN.

Термин “нитро” относится к группе -NO₂.

Термин “оксо” относится к группе “=O”.

Термин “карбонил” относится к группе C=O.

Термин “карбоксил” относится к группе -C(O)OH.

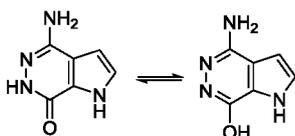
Термин “карбоксилатная группа” относится к группам -C(O)O(алкил),
5 -C(O)O(циклоалкил), (алкил)C(O)O- или (циклоалкил)C(O)O-, где алкил и циклоалкил
являются такими, как определено выше.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных
стереоизомерных формах. Термин “стереоизомер” относится к изомерам,
являющимся идентичными по структуре, но различающимся расположением атомов
10 в пространстве. Этот термин включает цис- и транс- (или *Z* и *E*) изомеры, (-)- и
(+)-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, (*D*)- и (*L*)-изомеры, таутомеры,
атропоизомеры, конформеры и их смеси (например, смеси рацематов и
диастереомеров). В соединениях по настоящему изобретению могут присутствовать
дополнительные асимметрические атомы в заместителях. Все такие стереоизомеры
15 и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Оптически активные (-)- и
(+)-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, а также (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены
хиральным синтезом, синтезом с использованием хиральных реагентов или другими
традиционными способами. Отдельный изомер определенного соединения по
настоящему изобретению может быть получен асимметрическим синтезом, или
20 синтезом с использованием хирального вспомогательного реагента, или в случае,
когда молекула содержит основную функциональную группу (например,
аминогруппу) или кислотную функциональную группу (например, карбоксильную
группу), образуют диастереомерную соль с соответствующими оптически активными
кислотой или основанием с последующим разделением диастереомеров
25 общепринятыми способами, известными в данной области техники, с получением
чистого изомера. Кроме того, энантиомеры и диастереомеры часто разделяют с
помощью хроматографии.

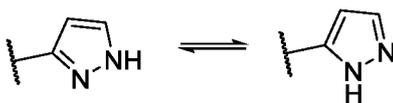
В химических структурах соединений по настоящему изобретению связь “”
соответствует неопределенной конфигурации; то есть, если химические структуры
30 допускают существование хиральных изомеров, связь “” может представлять
собой “” или “” либо включать обе конфигурации “” и “” одновременно.
Для всех углерод-углеродных двойных связей включены обе формы – *Z*-форма и
E-форма, даже если упомянута только одна.

Соединения по настоящему изобретению могут также существовать в

различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурному изомеру, находящемуся в состоянии равновесия и легко переходящему из одной изомерной формы в другую. Этот термин включает все возможные таутомеры; то есть соединение представлено в форме одного изомера или в виде смеси таутомеров в любом соотношении. Неограничивающие примеры включают: кето–енол, имин–енамин, лактам–лактим и т.п. Ниже представлен пример лактам–лактимного равновесия:

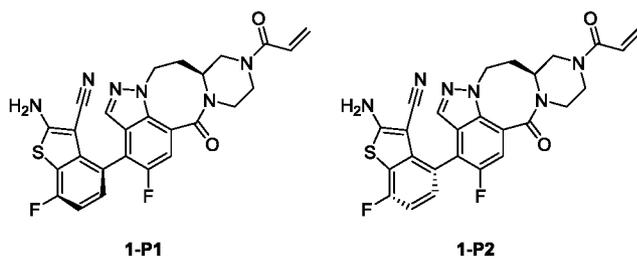


- 10 Например, подразумевается, что упоминание пиразолила включает любую из двух следующих структур или смесь двух таутомеров:



Все таутомерные формы подпадают под объем настоящего изобретения, а номенклатура соединений не исключает ни одного из таутомеров.

- 15 Соединение по настоящему изобретению может включать атропоизомеры. Термин “атропоизомеры” относится к конформационным стереоизомерам, образующимся вследствие затрудненного или сильно замедленного вращения вокруг одинарной связи в молекуле (в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы и асимметричности заместителей на обоих концах одинарной связи), которые взаимопревращаются достаточно медленно, чтобы обеспечить разделение и выделение в заданных условиях. Например, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде смеси атропоизомеров (например, смеси с равным соотношением компонентов, смеси, обогащенной одним из атропоизомеров) или в виде очищенного атропоизомера. Неограничивающие



- 25 примеры включают:

1-P1

1-P2

и т.п.

Соединения по настоящему изобретению включают все подходящие изотопные производные этих соединений. Термин “изотопное производное” относится к соединению, в котором по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим такой же атомный номер, но другую атомную массу. Примеры изотопов, которые могут быть использованы в соединениях по настоящему изобретению, включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома, йода и т.д., такие как ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий, T), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I и ^{131}I ; предпочтительным является дейтерий.

По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают такими преимуществами, как снижение токсических и побочных действий, повышение стабильности лекарственного средства, усиление лечебного действия, пролонгирование биологического полупериода существования и т.п. Предполагается, что все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения. Каждый из доступных атомов водорода, связанных с атомом углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия, где замена дейтерием может быть частичной или полной, при этом частичная замена дейтерием относится к замене по меньшей мере одного атома водорода по меньшей мере одним атомом дейтерия.

Если какое-либо положение обозначено, в частности, как дейтерий (D), следует понимать, что содержание дейтерия в указанном положении по меньшей мере в 1000 раз превышает природную распространенность дейтерия (составляющую 0,015%) (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 15%). Дейтерий в соединениях в примерах с содержанием, превышающим природную распространенность дейтерия, может представлять собой дейтерий, содержание которого по меньшей мере в 1000 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 15%), по меньшей мере в 2000 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 30%), по меньшей мере в 3000 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 45%), по меньшей мере в 3340 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 50,1%), по меньшей мере в 3500 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 52,5%), по меньшей мере в 4000 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 60%), по меньшей мере в 4500 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 67,5%), по меньшей мере в 5000 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 75%), по меньшей мере в

5500 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 82,5%), по меньшей мере в 6000 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 90%), по меньшей мере в 6333,3 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 95%), по меньшей мере в 6466,7 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 97%), по меньшей мере в 6600 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 99%) или по меньшей мере в 6633,3 раз больше (т.е. включение дейтерия по меньшей мере 99,5%) природной распространенности дейтерия, или дейтерий с более высоким содержанием.

“Необязательно” или “необязательный” означает, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти, но не обязательно произойдет; этот термин включает как случай, когда событие или обстоятельство происходит, так и случай, когда этого не происходит. Например, “C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном или циано” включает в себя случай, когда алкил замещен галогеном или цианогруппой, и случай, когда алкил не замещен галогеном или цианогруппой.

“Замещение” или “замещенный” означает, что один или более, предпочтительно, от 1 до 6, более предпочтительно, от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо заменены соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области техники, не прилагая чрезмерных усилий, смогут определить (экспериментально или теоретически), возможны или невозможны замены. Например, соединение может быть нестабильным, если аминогруппа или гидроксильная группа, имеющие свободный атом водорода, связаны с атомом углерода, имеющим ненасыщенную связь (например, олефиновую).

“Фармацевтическая композиция” относится к смеси, содержащей одно или более соединений или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в контексте настоящего документа, и другие химические компоненты, а также другие компоненты, например, фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм с возможностью способствовать абсорбции активного ингредиента и проявлению его биологической активности.

“Фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая может быть выбрана из группы, состоящей из неорганических и органических солей. Такие соли являются безопасными и эффективными при использовании в организме млекопитающего и обладают требуемой биологической активностью. Соли могут быть получены отдельно во

время окончательного разделения и очистки соединения либо путем взаимодействия соответствующей группы с подходящим основанием или кислотой. Основания, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как аммиак. Кислоты, обычно используемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты и органические кислоты.

В случае лекарственных средств или фармакологически активных агентов термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству лекарственного средства или агента, достаточному для достижения или по меньшей мере частичного достижения требуемого эффекта. Определение терапевтически эффективного количества варьируется от человека к человеку. Терапевтически эффективное количество зависит от возраста и общего состояния субъекта, а также от конкретного используемого активного вещества. Соответствующее терапевтически эффективное количество в каждом конкретном случае может быть определено специалистами в данной области техники посредством обычного эксперимента.

Термин “фармацевтически приемлемый” при использовании в контексте настоящего документа означает такие соединения, материалы, композиции и/или дозированные лекарственные формы, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем либо осложнений и соизмеримы с разумным соотношением пользы и риска, а также эффективны для предполагаемого использования.

При использовании в контексте настоящего документа формы единственного числа, обозначенные артиклями “a”, “an” и “the”, включают ссылки на множественное число и наоборот, если из контекста явным образом не следует иное.

В случаях, когда термин “приблизительно” применяется к таким параметрам, как величина pH, концентрация и температура, это означает, что параметр может варьироваться в диапазоне $\pm 10\%$, а иногда, более предпочтительно, в диапазоне $\pm 5\%$. Как будет понятно специалистам в данной области техники, если параметры не являются критическими, числовые значения обычно приведены исключительно в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения.

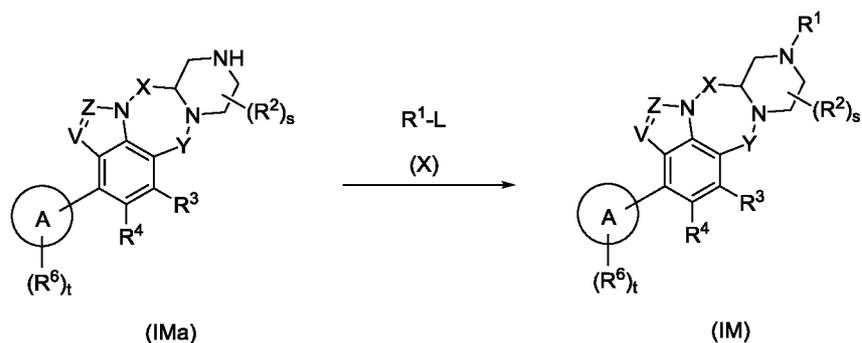
Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

Для достижения целей настоящего изобретения в настоящем описании были

приняты следующие технические решения.

Решение 1

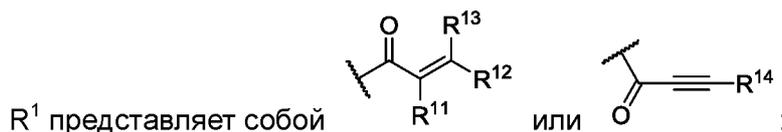
Способ получения соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



проводят реакцию соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (X), или его солью в щелочной среде с получением соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

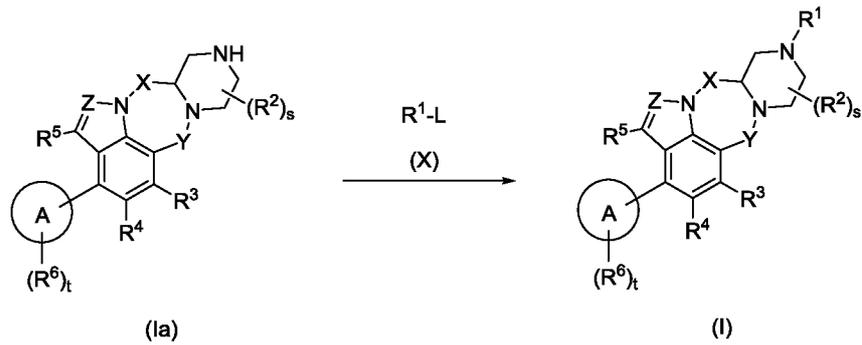
L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



кольцо A, V, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, s и t являются такими, как определено для общей формулы (IM).

Решение 2

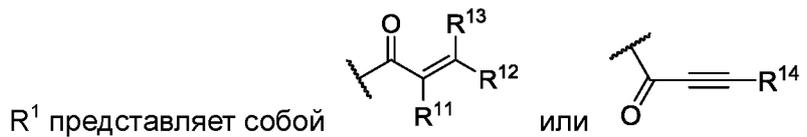
Способ получения соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



проводят реакцию соединения, представленного общей формулой (Ia), или его соли с соединением, представленным общей формулой (X), или его солью в щелочной среде с получением соединения, представленного общей формулой (I),
5 или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

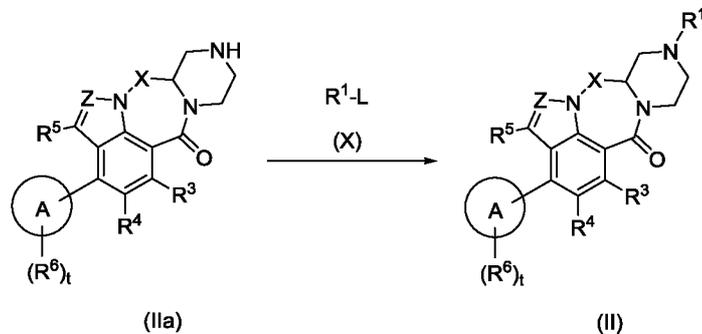
L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



кольцо A, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, s и t являются такими, как
10 определено для общей формулы (I).

Решение 3

Способ получения соединения, представленного общей формулой (II), или в его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



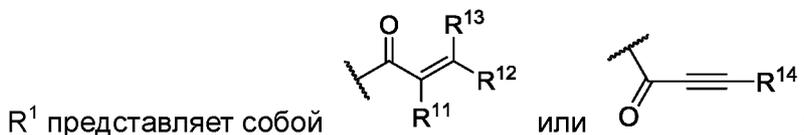
15

проводят реакция соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (X), или его солью в щелочной среде с получением соединения, представленного общей формулой (II),

или в его фармацевтически приемлемой соли;

где:

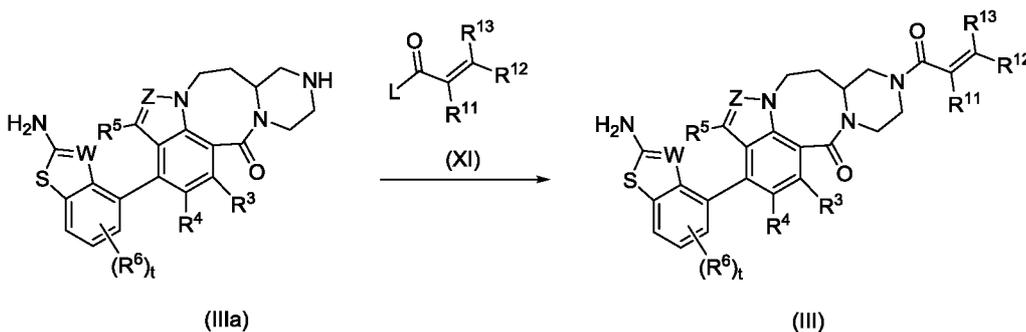
L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



- 5 кольцо A, X, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ и t являются такими, как определено для общей формулы (II).

Решение 4

- Способ получения соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:
- 10



- проводят реакцию соединения, представленного общей формулой (IIIa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (XI), или его солью в щелочной среде с получением соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли;
- 15

где:

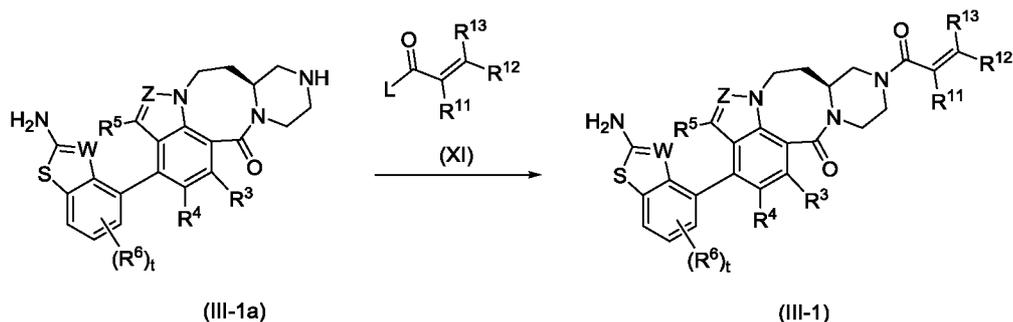
L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III).

20

Решение 5

Способ получения соединения, представленного общей формулой (III-1), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



проводят реакцию соединения, представленного общей формулой (III-1a), или его соли с соединением, представленным общей формулой (XI), или его солью в щелочной среде с получением соединения, представленного общей формулой (III-1),
5 или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

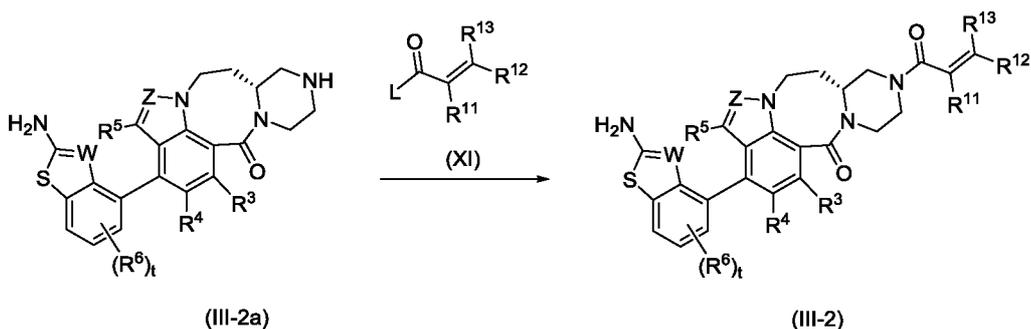
L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1).

10

Решение 6

Способ получения соединения, представленного общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



15

проводят реакцию соединения, представленного общей формулой (III-2a), или его соли с соединением, представленным общей формулой (XI), или его солью в щелочной среде с получением соединения, представленного общей формулой (III-2),
или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

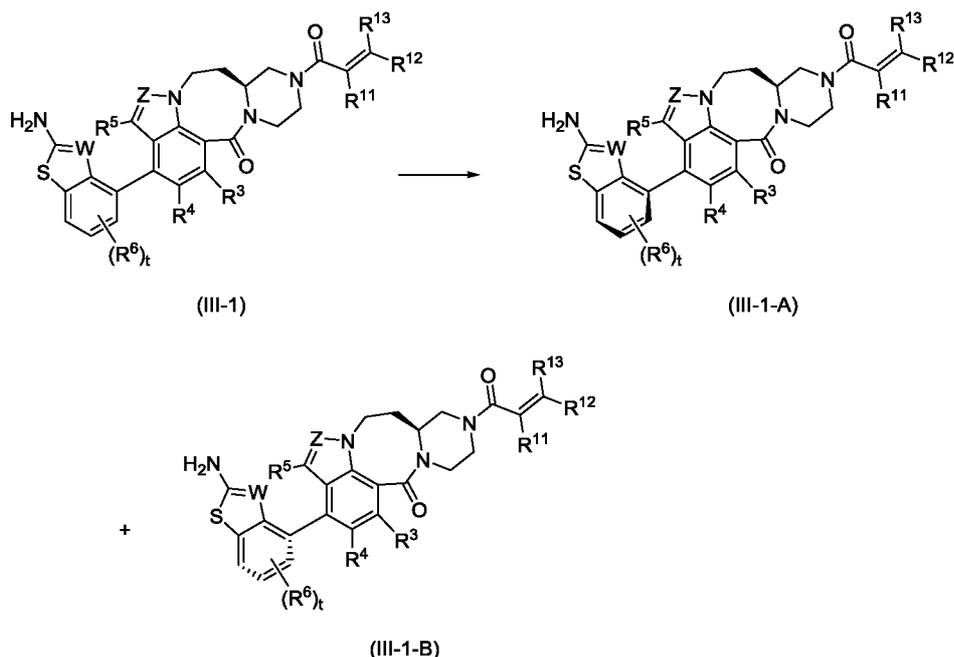
20

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2).

Решение 7

Способ получения соединений, представленных общей формулой (III-1-A) и
5 общей формулой (III-1-B), или их фармацевтически приемлемых солей по настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



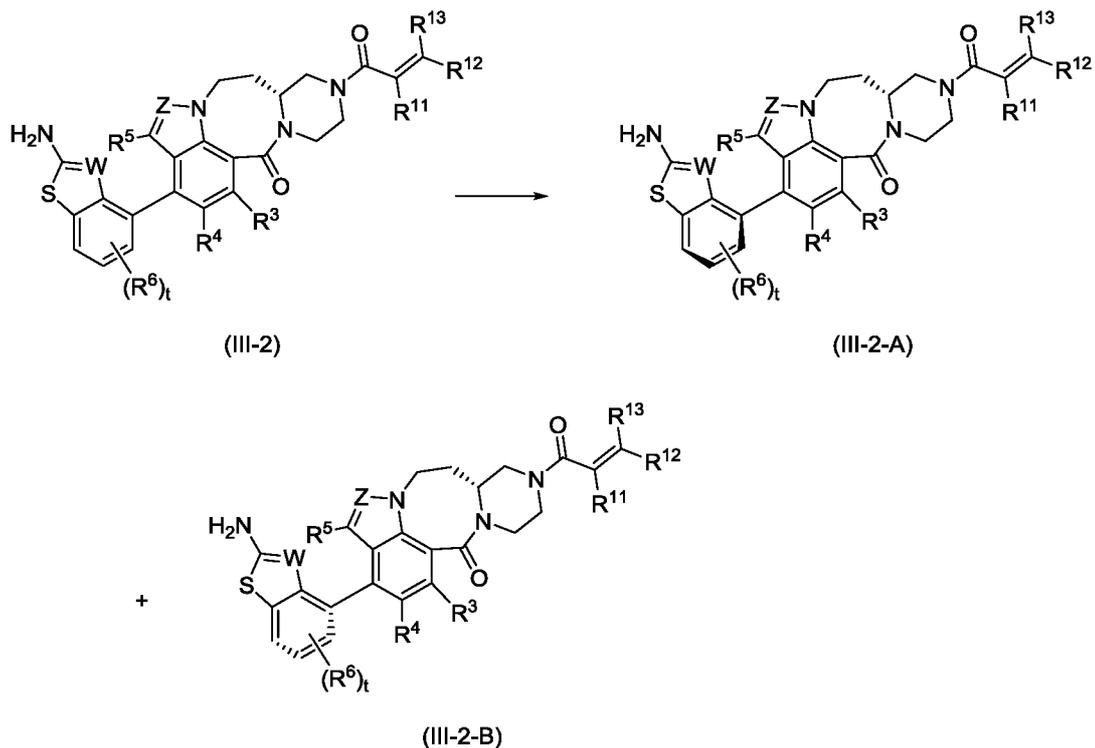
разделяют соединение, представленное общей формулой (III-1), или его
10 фармацевтически приемлемую соль методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединений, представленных общей формулой (III-1-A) и общей формулой (III-1-B), или их фармацевтически приемлемых солей;

где:

15 W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1).

Решение 8

Способ получения соединений, представленных общей формулой (III-2-A) и
общей формулой (III-2-B), или их фармацевтически приемлемых солей по
настоящему изобретению, включающий в себя следующую стадию, на которой:



разделяют соединение, представленное общей формулой (III-2), или его фармацевтически приемлемую соль методом препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением соединений, представленных общей формулой (III-2-A) и общей формулой (III-2-B), или их фармацевтически приемлемых солей;

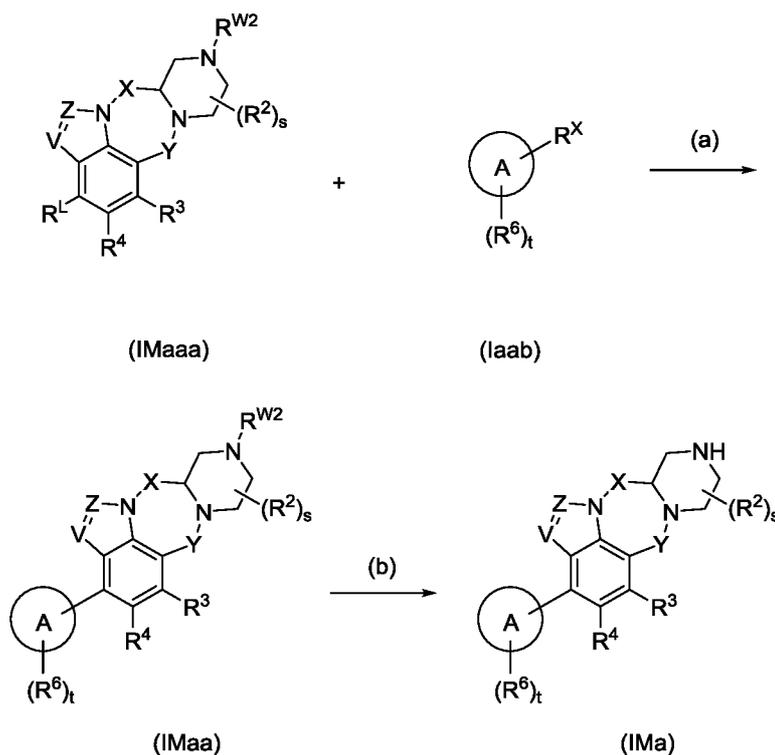
где:

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2).

10

Решение 9-1

Способ получения соединения, представленного общей формулой (IМа), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



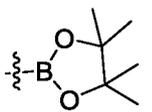
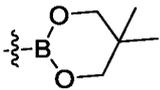
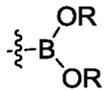
(a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (IMaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (Iaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IMaa), или его соли; и

(b) удаляют R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IMaa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (IMa), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

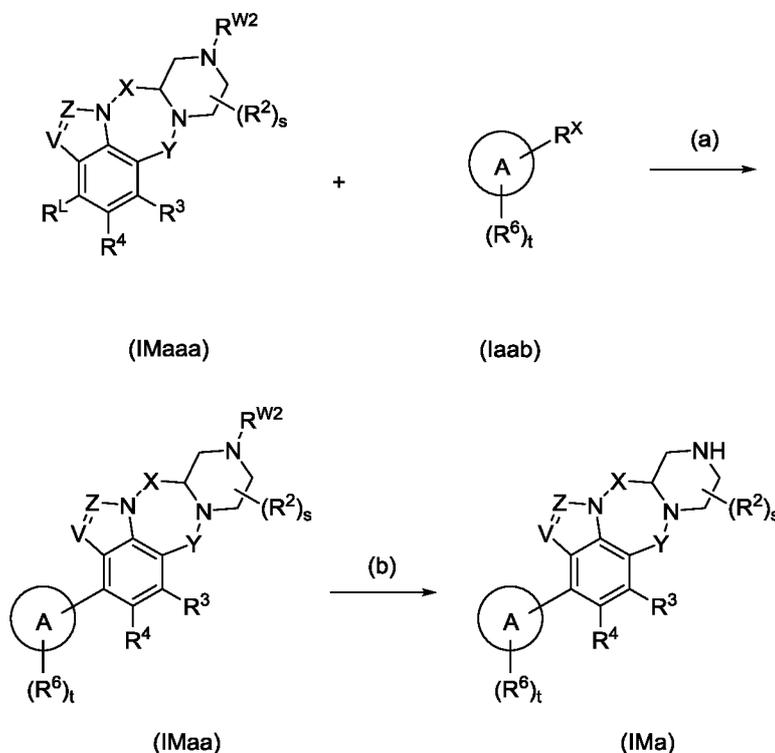
10 R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

R^X выбирают из группы, состоящей из ,  и , а R представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

15 кольцо A, V, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁶, s и t являются такими, как определено для общей формулы (IMa).

Способ получения соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



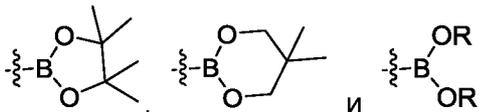
5 (a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (IMaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (Iaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IMaa), или его соли; и

10 (b) удаляют R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IMaa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли, где необязательно, при наличии защитной группы на группе R^6 , также проводят стадию удаления защитной группы с группы R^6 в кислой среде до, во время или после реакции снятия защиты;

где:

15 R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

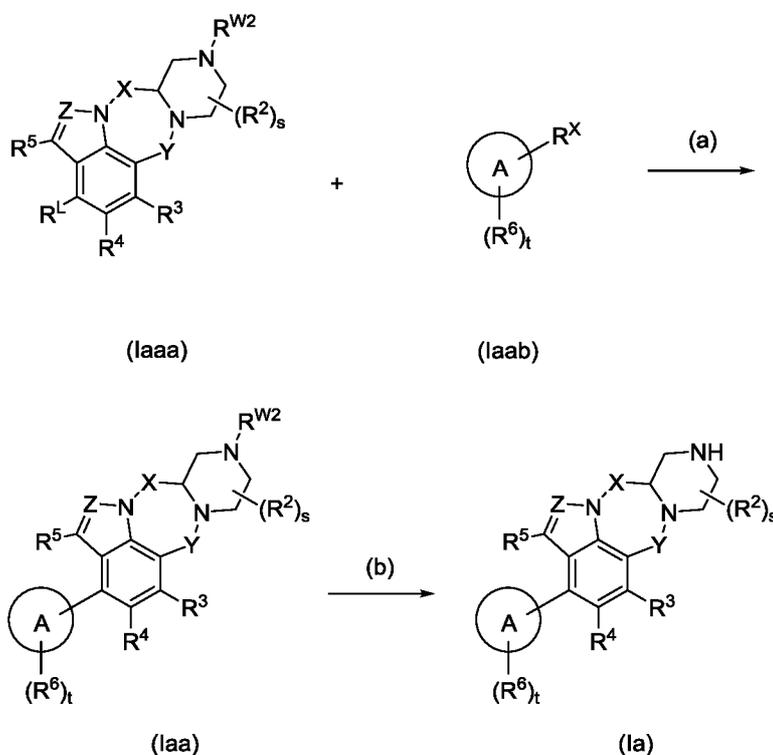
R^X выбирают из группы, состоящей из , R представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо A, V, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , s и t являются такими, как определено для общей формулы (IMa).

5

Решение 10-1

Способ получения соединения, представленного общей формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



10 (a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (Iaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (Iaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (Iaa), или его фармацевтически приемлемой соли; и

(b) удаляют R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (Iaa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (Ia), или его фармацевтически приемлемой соли;

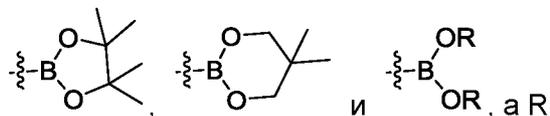
15

где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

R^X выбирают из группы, состоящей из

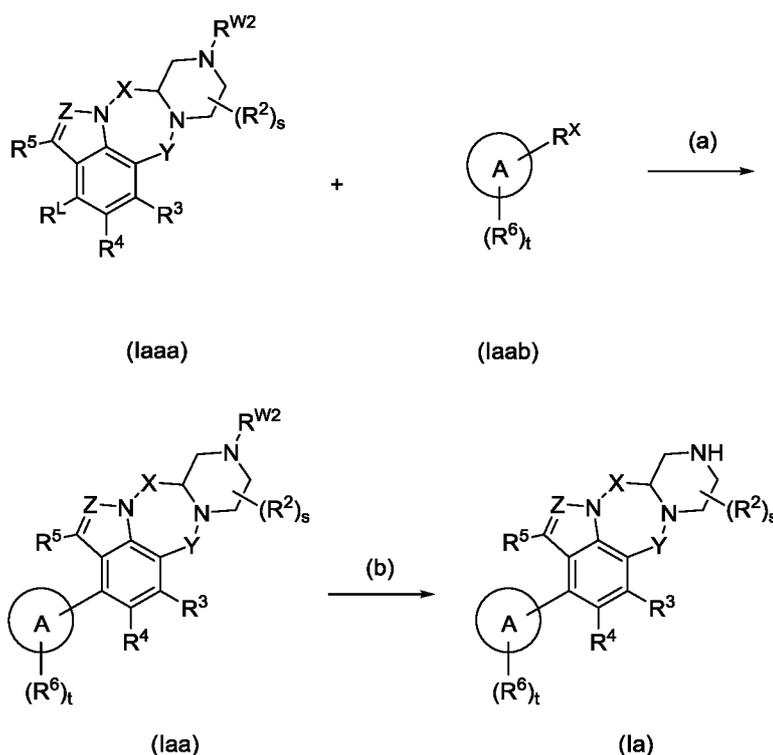


5 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо A, X, Y, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , s и t являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

Решение 10-2

10 Способ получения соединения, представленного общей формулой (Ia), или его соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



15 (a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (Iaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (Iaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (Iaa), или его соли; и

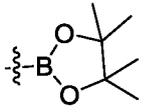
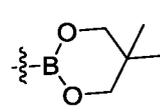
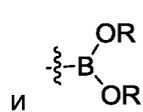
(b) удаляют R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (Iaa), или

его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (Ia), или его соли, где необязательно, при наличии защитной группы на группе R⁶, также проводят стадию удаления защитной группы с группы R⁶ в кислой среде до, во время или после реакции снятия защиты;

5 где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

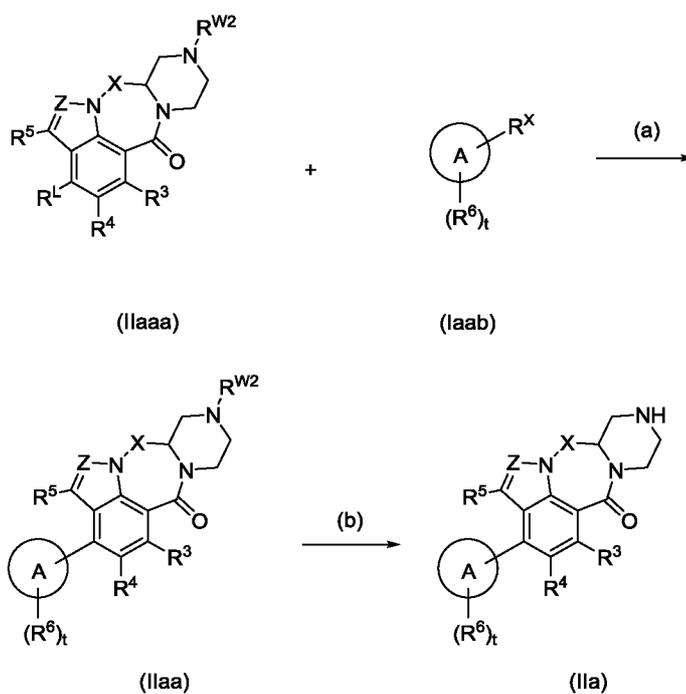
R^X выбирают из группы, состоящей из ,  и , а R

10 представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

кольцо A, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s и t являются такими, как определено для общей формулы (Ia).

Решение 11-1

15 Способ получения соединения, представленного общей формулой (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



(a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей

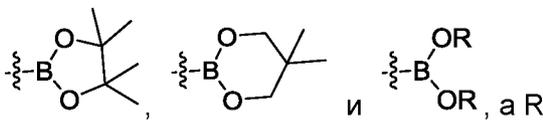
формулой (IIaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (Iaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IIaa), или его фармацевтически приемлемой соли; и

- 5 (b) удаляют R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IIaa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

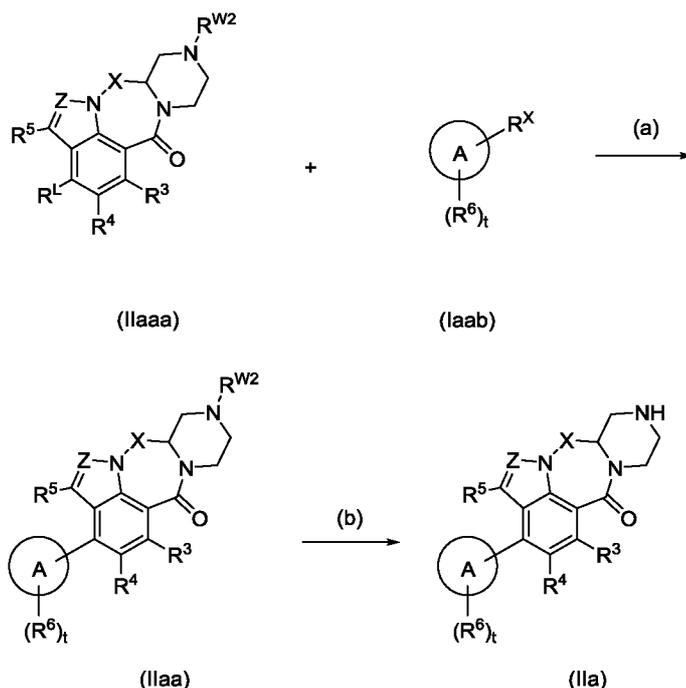
- 10 R^{W2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{W2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

R^X выбирают из группы, состоящей из , и R представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо A, X, Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (IIa).

15 Решение 11-2

Способ получения соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



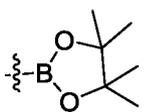
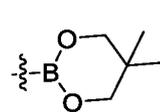
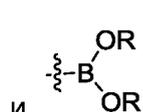
(a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (IIaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (Iaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IIaa), или его соли; и

(b) удаляют R^{w2} из соединения, представленного общей формулой (IIaa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли, где необязательно, при наличии защитной группы на группе R⁶, также проводят стадию удаления защитной группы с группы R⁶ в кислой среде до, во время или после реакции снятия защиты;

где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

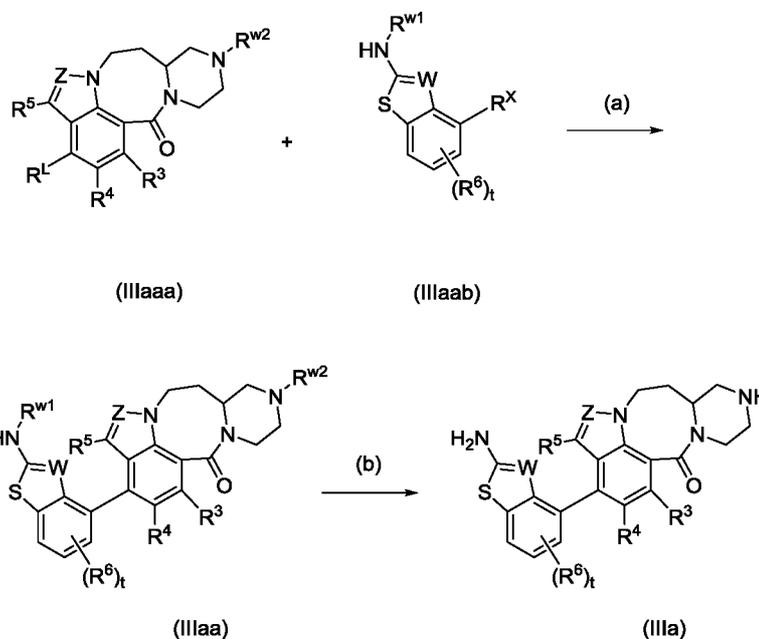
R^{w2} представляет собой защитную группу аминогруппы; предпочтительно, R^{w2} представляет собой трет-бутоксикарбонил;

R^x выбирают из группы, состоящей из ,  и , а R представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

кольцо A, X, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (IIa).

Решение 12

Способ получения соединения, представленного общей формулой (IIIa), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



5

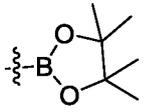
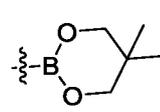
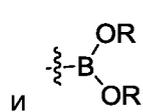
(a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (IIIaaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IIIaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IIIaa), или его фармацевтически приемлемой соли; и

10 (b) удаляют R^{W1} и R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (IIIaa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (IIIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

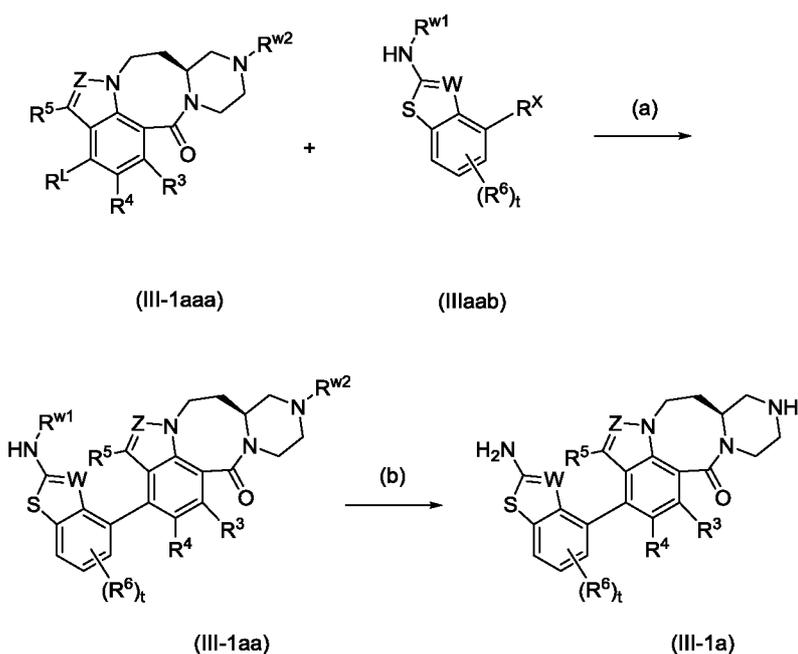
15 оба заместителя R^{W1} и R^{W2} представляют собой защитные группы аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбониллом;

R^X выбирают из группы, состоящей из ,  и , а R представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

W, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено для общей формулы (IIIa).

Решение 13

Способ получения соединения, представленного общей формулой (III-1a), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



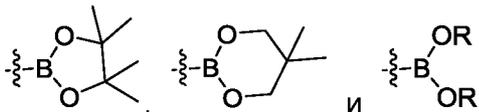
(a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (III-1aaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IIIaab), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (III-1aa), или его фармацевтически приемлемой соли; и

(b) удаляют R^{w1} и R^{w2} из соединения, представленного общей формулой (III-1aa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (III-1a), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

оба заместителя R^{w1} и R^{w2} представляют собой защитные группы аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{w1} и R^{w2} являются трет-бутоксикарбониллом;

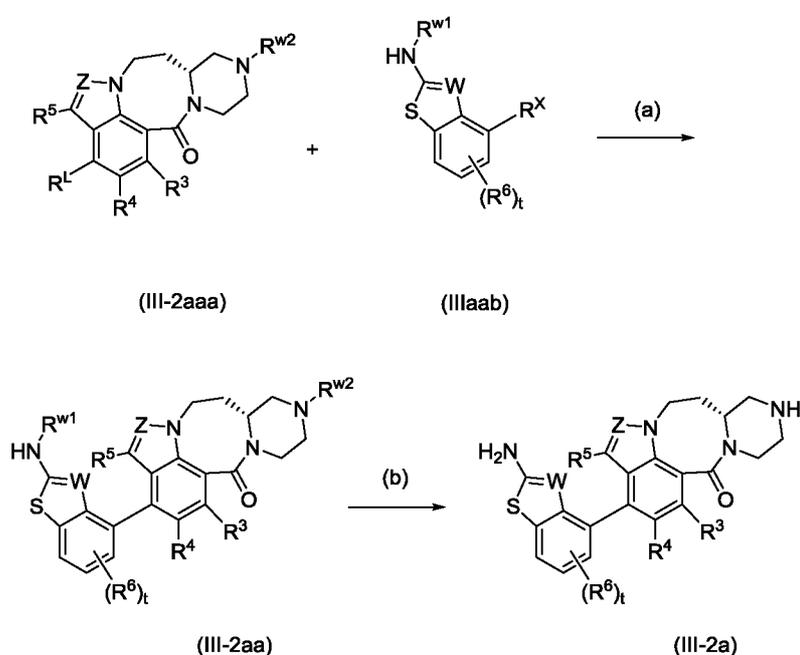
R^X выбирают из группы, состоящей из , и R представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

W, Z, R^3, R^4, R^5, R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (III-1a).

5

Решение 14

Способ получения соединения, представленного общей формулой (III-2a), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий в себя следующие стадии, на которых:



10 (a) проводят реакцию сочетания Сузуки соединения, представленного общей формулой (III-2aaa), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IIIaаб), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (III-2aa), или его фармацевтически приемлемой соли; и

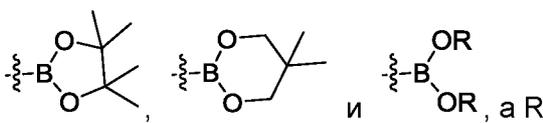
15 (b) удаляют R^{W1} и R^{W2} из соединения, представленного общей формулой (III-2aa), или его соли в кислой среде с получением соединения, представленного общей формулой (III-2a), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^L представляет собой галоген; предпочтительно, R^L представляет собой Br;

оба заместителя R^{W1} и R^{W2} представляют собой защитные группы

аминогруппы; предпочтительно, оба заместителя R^{W1} и R^{W2} являются трет-бутоксикарбонилем;

R^X выбирают из группы, состоящей из , $\text{---B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_3)_2$, $\text{---B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ и $\text{---B}(\text{OR})_2$, а R представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

5 W, Z, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и t являются такими, как определено для общей формулы (III-2a).

В описанных выше способах синтеза реакции сочетания Сузуки предпочтительно проводят в присутствии основания (например, карбоната калия или карбоната цезия) и металлического катализатора (например,
10 дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладия(II) или дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия(II)).

В описанных выше способах синтеза основания, обеспечивающие щелочную среду, включают органические основания и неорганические основания. Органические основания включают, не ограничиваясь перечнем, триэтиламин,
15 N,N-диизопропилэтиламин, н-бутиллитий, диизопропиламид лития, ацетат калия, ацетат натрия, этилат натрия, трет-бутилат натрия или трет-бутилат калия; предпочтительным является триэтиламин. Неорганические основания включают, не ограничиваясь перечнем, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, безводный карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, моногидрат
20 гидроксида лития, гидроксид лития и гидроксид калия; предпочтительными являются карбонат калия или безводный карбонат калия.

В описанных выше способах синтеза кислоты, обеспечивающие кислую среду, включают органические кислоты и неорганические кислоты. Органические кислоты включают, не ограничиваясь перечнем, трифторуксусную кислоту, муравьиную
25 кислоту, уксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, Me_3SiCl и TMSOTf; предпочтительной является трифторуксусная кислота. Неорганические кислоты включают, не ограничиваясь перечнем, хлористый водород, раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане, соляную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту.

30 Описанные выше способы синтеза предпочтительно проводят в растворителях, включая, но не ограничиваясь перечнем: диметиловый эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол, этанол, ацетонитрил, н-бутанол, толуол,

тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, воду, *N,N*-диметилацетамид, *N,N*-диметилформаид и их смеси.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

- 5 Настоящее изобретение будет дополнительно описано ниже применительно к примерам; однако представленные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 10 Структуру соединений определяли методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиги спектров ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (м.д. (англ. ppm, parts per million – миллионная доля)). Анализ методом ЯМР проводили с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400 или Bruker AVANCE NEO 500M, в качестве растворителей использовали диметилсульфоксид- D_6 (ДМСО- d_6), хлороформ- D 15 (CDCl₃) и метанол- D_4 (CD₃OD), в качестве внутреннего стандарта – тетраметилсилан (TMS).

- Анализ методом МС проводили с использованием системы жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS (производитель: Agilent; модель МС: 6110/6120 Quadrupole MS); Waters ACQuity 20 UPLC-QD/SQD (производитель: Waters; модель МС: Waters ACQuity Qda Detector/Waters SQ Detector); и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO; модель МС: THERMO Q Exactive).

- Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ (англ. HPLC, High Performance Liquid Chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография)) проводили с использованием высокоэффективных жидкостных хроматографов Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD и Waters HPLC e2695-2489. 25

Анализ методом хиральной ВЭЖХ проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 DAD.

- 30 На стадиях препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии использовали препаративные хроматографы Waters 2545-2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson GX-281.

На стадиях препаративной хиральной хроматографии использовали препаративный хроматограф Shimadzu LC-20AP.

Для быстрой препаративной комби-флэш-хроматографии использовали систему Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

5 В качестве пластинок для тонкослойной хроматографии на силикагеле использовали силикагелевые пластинки Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254. Силикагелевые пластинки для анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ (англ. TLC)) имели толщину слоя от 0,15 мм до 0,2 мм, а силикагелевые пластинки для разделения и очистки методом тонкослойной хроматографии имели толщину слоя от 0,4 мм до 0,5 мм.

В качестве носителя на стадиях колоночной хроматографии на силикагеле обычно использовали силикагель с размером частиц от 200 до 300 меш (Huanghai, Yantai).

15 Средние значения скоростей ингибирования киназ и значения IC_{50} определяли с помощью устройства для считывания микропланшетов NovoStar (BMG, Германия).

Известные исходные материалы для осуществления настоящего изобретения могут быть синтезированы с помощью методов, известных в данной области техники, или в соответствии с ними, либо могут быть приобретены у таких компаний, как ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc. и Chembee Chemicals.

Если не указано иное, в примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или атмосфере азота.

25 Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим приблизительно 1 л газообразного аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим приблизительно 1 л газообразного водорода.

30 Реакции гидрирования под давлением проводили на установке Парра для гидрирования Parr 3916EKX и с использованием генератора водорода Qinglan QL-500 или на установке для гидрирования HC2-SS.

Реакции гидрирования обычно включали 3 цикла вакуумирования и заполнения водородом.

Для проведения реакций, протекающих под воздействием микроволнового

излучения, использовали микроволновой реактор CEM Discover-S 908860.

Если не указано иное, в примерах раствор означает водный раствор.

Если не указано иное, в примерах температура реакции соответствовала комнатной температуре, т.е. температуре от 20°C до 30°C.

- 5 Ход реакций, представленных в разделе Примеры, контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Системы проявляющих растворителей, используемые при проведении реакций, системы элюентов, используемые при очистке методом колоночной хроматографии, и системы проявляющих растворителей, используемые при анализе методом тонкослойной хроматографии, включали: А: систему петролейный эфир/этилацетат и В: систему дихлорметан/метанол. Объемное соотношение растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества основного или кислотного реагента, такого как триэтиламин и уксусная кислота.

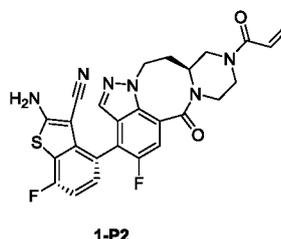
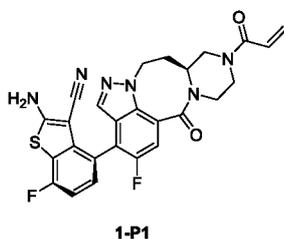
15

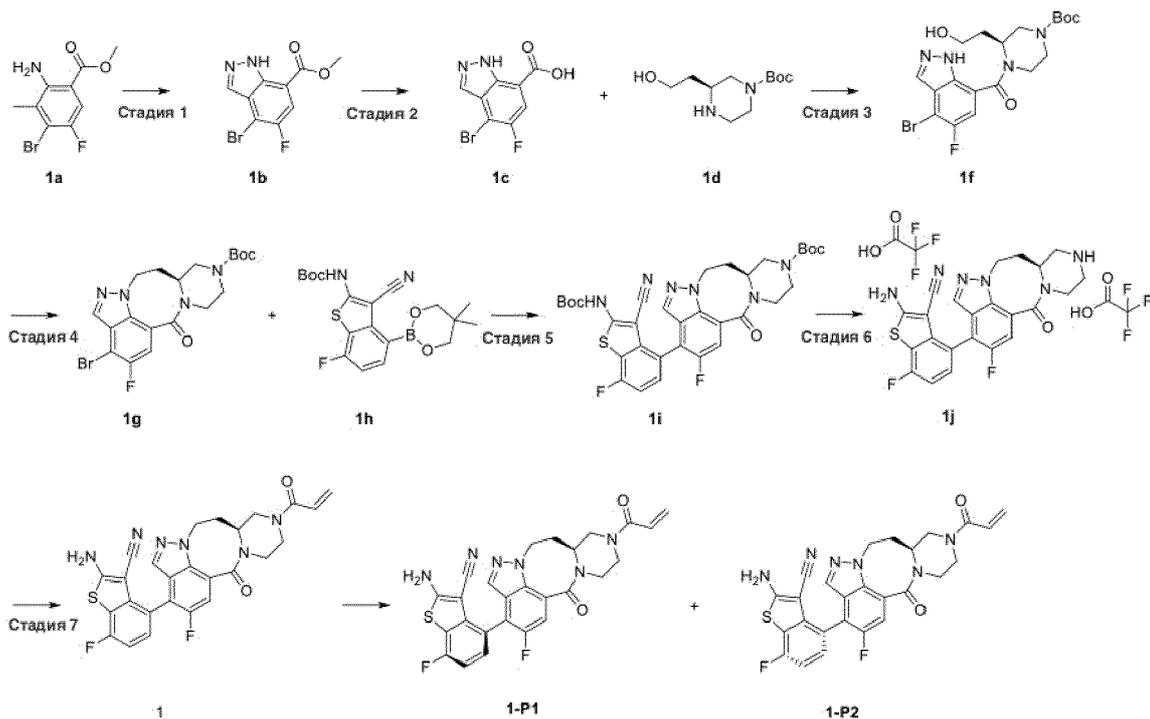
Пример 1-P1, 1-P2

(R)-4-((*S*)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]линдазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил 1-P1

20

(S)-4-((*S*)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]линдазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил 1-P2





Стадия 1

Метил-4-бром-5-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксилат 1b

Метил-2-амино-4-бром-5-фтор-3-метилбензоат **1a** (2,7 г, 10,3 ммоль, 5
полученный способом, описанным для стадии (iv) на странице 103 описания заявки
на патент WO2016020836A1) растворяли в хлороформе (50 мл) и добавляли
уксусный ангидрид (3,16 г, 30,9 ммоль). После перемешивания смеси в течение 90
мин при поддержании температуры ниже 40°C добавляли ацетат калия (302 мг, 3,08
ммоль) и трет-бутилнитрит (2,12 г, 20,6 ммоль). Смесь нагревали при кипении с
10 обратным холодильником в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до
комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (50 мл) и последовательно
промывали водой (30 мл), насыщенным раствором карбоната натрия (10 мл) и
насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл). Органическую фазу сушили над
безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при
15 пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в
заголовке соединения **1b** (2,8 г). Продукт использовали непосредственно на
следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 272,9 [M+1].

Стадия 2

4-Бром-5-фтор-1H-индазол-7-карбоновая кислота 1c

Неочищенное соединение **1b** (2,8 г, 10,25 ммоль) растворяли в смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран (20 мл), метанол (10 мл) и воду (10 мл), и добавляли гидроксид лития (2,15 г, 51,26 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя. Добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 6). Органические фазы объединяли, последовательно промывали разбавленной соляной кислотой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – соединения **1c** (1,4 г). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 259,0 [M+1].

Стадия 3

15 трет-Бутил-(S)-4-(4-бром-5-фтор-1H-индазол-7-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат 1f

Неочищенное соединение **1c** (600 мг, 2,32 ммоль) и трет-бутил-(S)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат **1d** (586 мг, 2,54 ммоль, полученный способом, описанным для получения соединения 65 на странице 80 описания заявки на патент WO2021118877A1) растворяли в 30 мл N,N-диметилформамида и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (898 мг, 6,95 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония (1,05 г, 2,78 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой, насыщенным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **1f** (600 мг, выход: 54,9%).

МС m/z (ESI): 415,2 [M-55].

Стадия 4

трет-Бутил-(S)-3-бром-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-10-карбоксилат 1g

Соединение **1f** (600 мг, 1,27 ммоль) растворяли в 36 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота и последовательно добавляли трифенилфосфин (667 мг, 2,54 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (514 мг, 2,54 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 30 мин при поддержании температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **1g** (577 мг, выход: 99,9%).

МС m/z (ESI): 397,2 [M-55].

15

Стадия 5

трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-10-карбоксилат 1i

Соединение **1g** (80 мг, 0,17 ммоль) и трет-бутил-(3-циано-4-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-2-ил)карбамат **1h** (107 мг, 0,26 ммоль, полученный способом, описанным для получения соединения 15 на странице 50 описания заявки на патент WO2021118877A1) растворяли в 2 мл толуола и добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий(II) (18 мг, 0,025 ммоль, Shanghai Titan) и карбонат цезия (115 мг, 0,35 ммоль). Систему продували газообразным азотом и смесь перемешивали при температуре 105°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **1i** (50 мг, выход: 42,6%).

МС m/z (ESI): 665,0 [M+1].

Стадия 6

Бис(2,2,2-трифторацетат)

2-амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрила 1j

Соединение 1i (50 мг, 0,075 ммоль) растворяли в 1 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения 1j (52 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 465,4 [M+1].

10

Стадия 7

(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 1-P1

15

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 1-P2

20

25

30

Соединение 1j (52 мг, 0,075 ммоль) суспендировали в 2 мл этилацетата, 1 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и добавляли безводный карбонат калия (52 мг, 0,37 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (7 мг, 0,077 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. После 5 мин протекания реакции смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – соединения 1, т.е. 4-((S)-10-акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила (39 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; колонка: YMC Triart-Exrs, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанные в заголовке соединения 1-P2 (5 мг, выход: 12,7%) и 1-P1 (3 мг, выход: 7,6%).

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) 1-P2 (5 мг, выход: 12,7%)

МС m/z (ESI): 519,3 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,12 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, С18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,70 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,82 (дт, 1H), 6,34-6,25 (м, 1H), 5,83 (т, 1H), 4,75 (д, 3H), 4,49-4,19 (м, 2H), 4,16-3,93 (м, 1H), 3,57-3,44 (м, 1H), 3,22-3,06 (м, 2H), 2,25 (дд, 1H), 2,06-1,92 (м, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **1-P1** (3 мг, выход: 7,6%)

МС m/z (ESI): 519,5 [M+1].

10 Анализ методом ЖХ–МС: время удерживания: 1,13 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, С18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

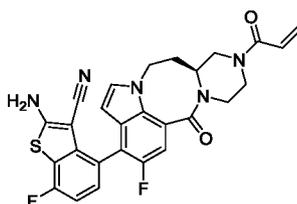
15 ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,65 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,13-6,99 (м, 1H), 6,95-6,68 (м, 1H), 6,35-6,28 (м, 1H), 5,84 (д, 1H), 4,75 (д, 4H), 4,39-4,23 (м, 1H), 4,16-3,98 (м, 1H), 3,25-2,95 (м, 3H), 2,24 (д, 1H), 1,94 (д, 1H).

Пример 2

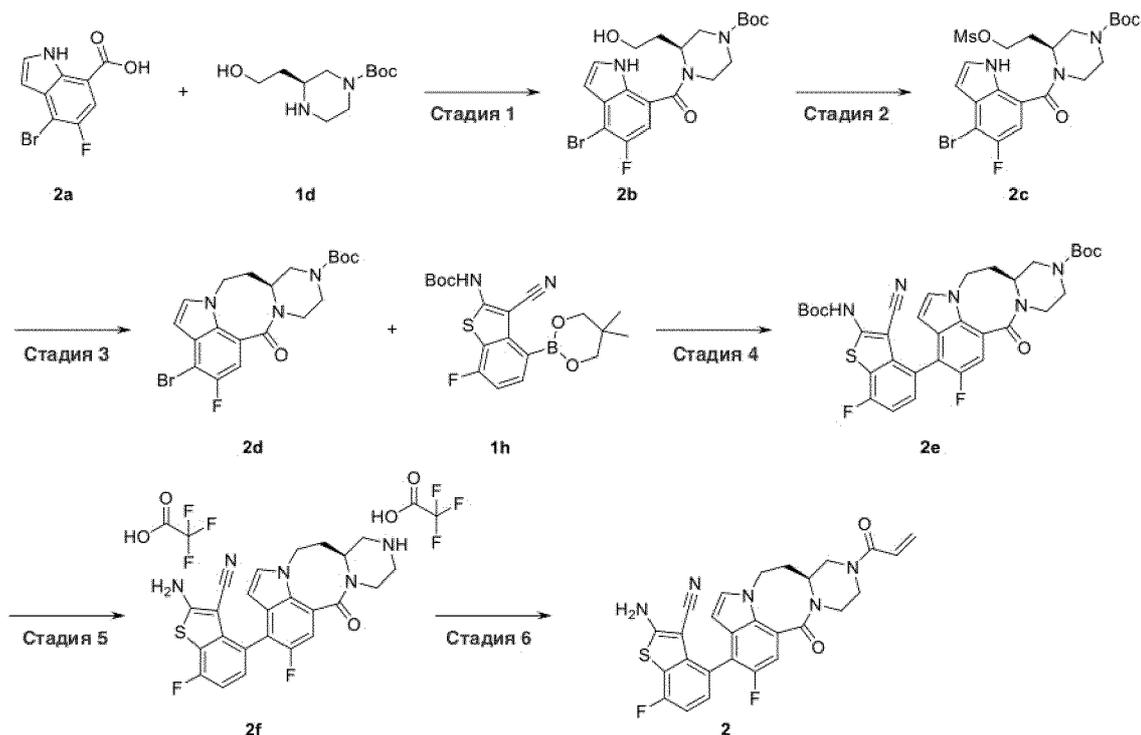
4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-кар

20

бонитрил 2



2



Стадия 1

трет-Бутил-(S)-4-(4-бром-5-фтор-1H-индол-7-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат **2b**

- 5 4-Бром-5-фтор-1H-индол-7-карбоновую кислоту **2a** (180 мг, 0,69 ммоль, полученную способом, описанным в параграфе [0152] на странице 22 описания заявки на патент US20190300526A1), и соединение **1d** (160 мг, 0,69 ммоль) растворяли в 3 мл *N,N*-диметилформамида, добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (270 мг, 2,0 ммоль) и гексафторфосфат
- 10 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (318 мг, 0,83 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединения **2b** (328 мг, выход: 99,9%).

15 МС *m/z* (ESI): 469,9 [*M*+1].

Стадия 2

трет-Бутил-(S)-4-(4-бром-5-фтор-1H-индол-7-карбонил)-3-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиперазин-1-карбоксилат **2c**

Соединение **2b** (328 мг, 0,69 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и

добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (216 мг, 1,67 ммоль). Добавляли метансульфонилхлорид (119 мг, 1,04 ммоль) при охлаждении на ледяной бане и смесь перемешивали в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали дихлорметаном (5 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **2c** (382 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

10 MS *m/z* (ESI): 392,3 [M-55].

Стадия 3

трет-Бутил-(S)-3-бром-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10*H*,14*H*-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]индол-10-карбоксилат **2d**

Неочищенное соединение **2c** (382 мг, 0,69 ммоль) растворяли в 5 мл *N,N*-диметилформамида и добавляли гидрид натрия (53 мг, 1,38 ммоль, чистота 60%). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Жидкость концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **2d** (160 мг, выход: 50,7%).

MS *m/z* (ESI): 452,0 [M+1].

Стадия 4

25 трет-Бутил-(8a*S*)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10*H*,14*H*-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]индол-10-карбоксилат **2e**

Соединение **2d** (80 мг, 0,17 ммоль) и соединение **1h** (105 мг, 0,26 ммоль) растворяли в 2 мл толуола и добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий(II) (20 мг, 0,027 ммоль) и карбонат цезия (115 мг, 0,35 ммоль, Shanghai Accela ChemBio). Систему продували газообразным азотом, смесь нагревали до температуры 105°C и перемешивали в

течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **2e** (100 мг, выход: 85%).

5 MS m/z (ESI): 664,0 [M+1].

Стадия 5

Бис(2,2,2-трифторацетат)

2-амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрила 2f

10 Соединение **2e** (100 мг, 0,15 ммоль) растворяли в 1 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **2f** (104 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без
15 очистки.

MS m/z (ESI): 464,0 [M+1].

Стадия 6

4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитри

20 л 2

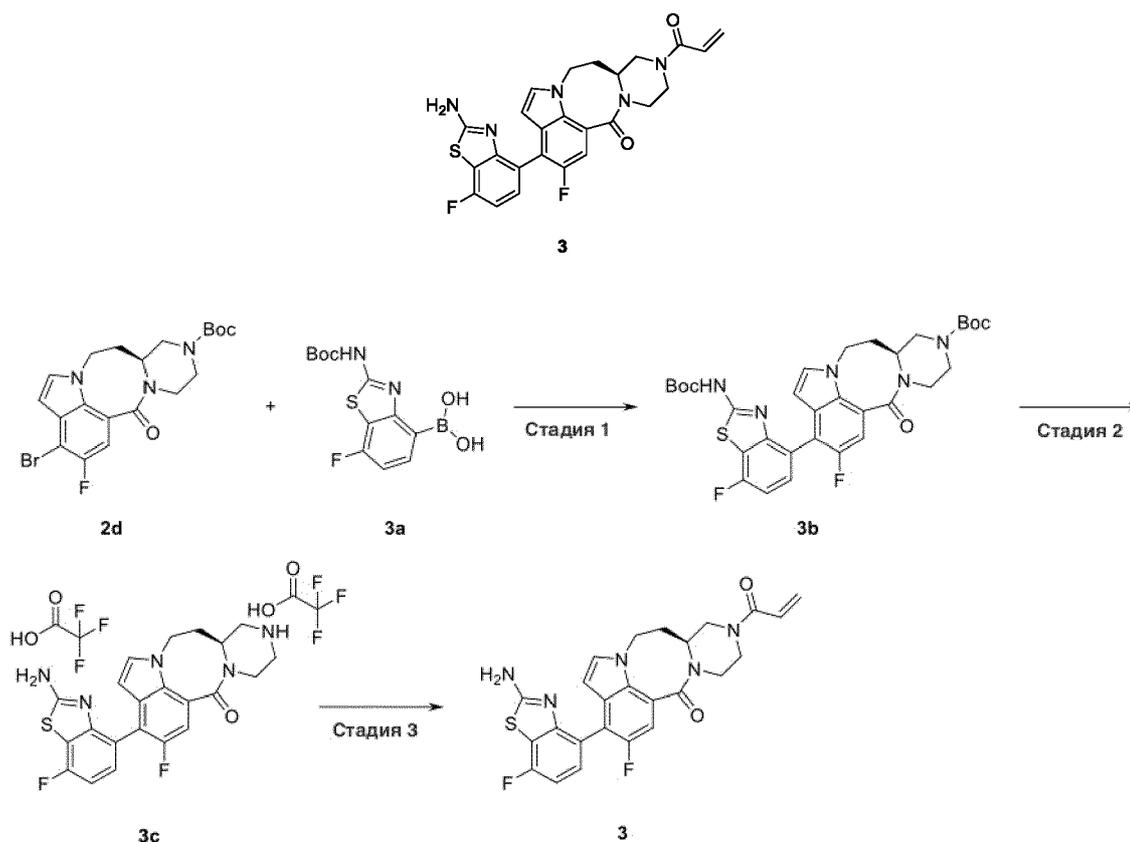
Соединение **2f** (104 мг, 0,15 ммоль) суспендировали в смеси растворителей, содержащей 2 мл этилацетата, 1 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды, и добавляли безводный карбонат калия (85 мг, 0,65 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (13 мг, 0,14 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь оставляли для протекания
25 реакции на 5 мин при поддержании температуры. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил;
30 степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **2** (30 мг, выход: 38,5%).

MS m/z (ESI): 518,0 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,37-7,24 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,29 (дд, 1H), 6,11 (д, 1H), 5,82 (дд, 1H), 4,72 (д, 2H), 4,36 (д, 2H), 4,15-4,00 (м, 2H), 3,46 (д, 1H), 3,06 (дд, 2H), 2,26-2,13 (м, 1H), 1,86 (д, 1H).

Пример 3

5 (8aS)-10-Акрилоил-3-(2-амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8a,9,10,11,11-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазацино[3,2,1-h]индол-14-он 3



Стадия 1

10 трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазацино[3,2,1-h]индол-10-карбоксилат 3b

Соединение 2d (30 мг, 0,07 ммоль) и (2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)бороновую кислоту 3a (31 мг, 0,1 ммоль, полученную способом, описанным для получения соединения 25 на стр. с 56 по 57 описания заявки на патент WO2021118877A1) растворяли в 1 мл диоксана и 0,3 мл воды и добавляли

дихлор[1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (4 мг, 0,006 ммоль, Shanghai Titan) и карбонат калия (14 мг, 0,1 ммоль). Систему продували газообразным азотом, смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем
 5 фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **3b** (42 мг, выход: 98,9%).

МС m/z (ESI): 640,0 [M+1].

Стадия 2

10

Бис(2,2,2-трифторацетат)

(8aS)-3-(2-амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,1
 4H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-14-она 3c

Соединение **3b** (42 мг, 0,065 ммоль) растворяли в 1 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь
 15 перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **3c** (50 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 440,4 [M+1].

20

Стадия 3

(8aS)-10-Акрилоил-3-(2-амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-2-фтор-8,8a,9,10,11,12-ге
 ксагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-14-он 3

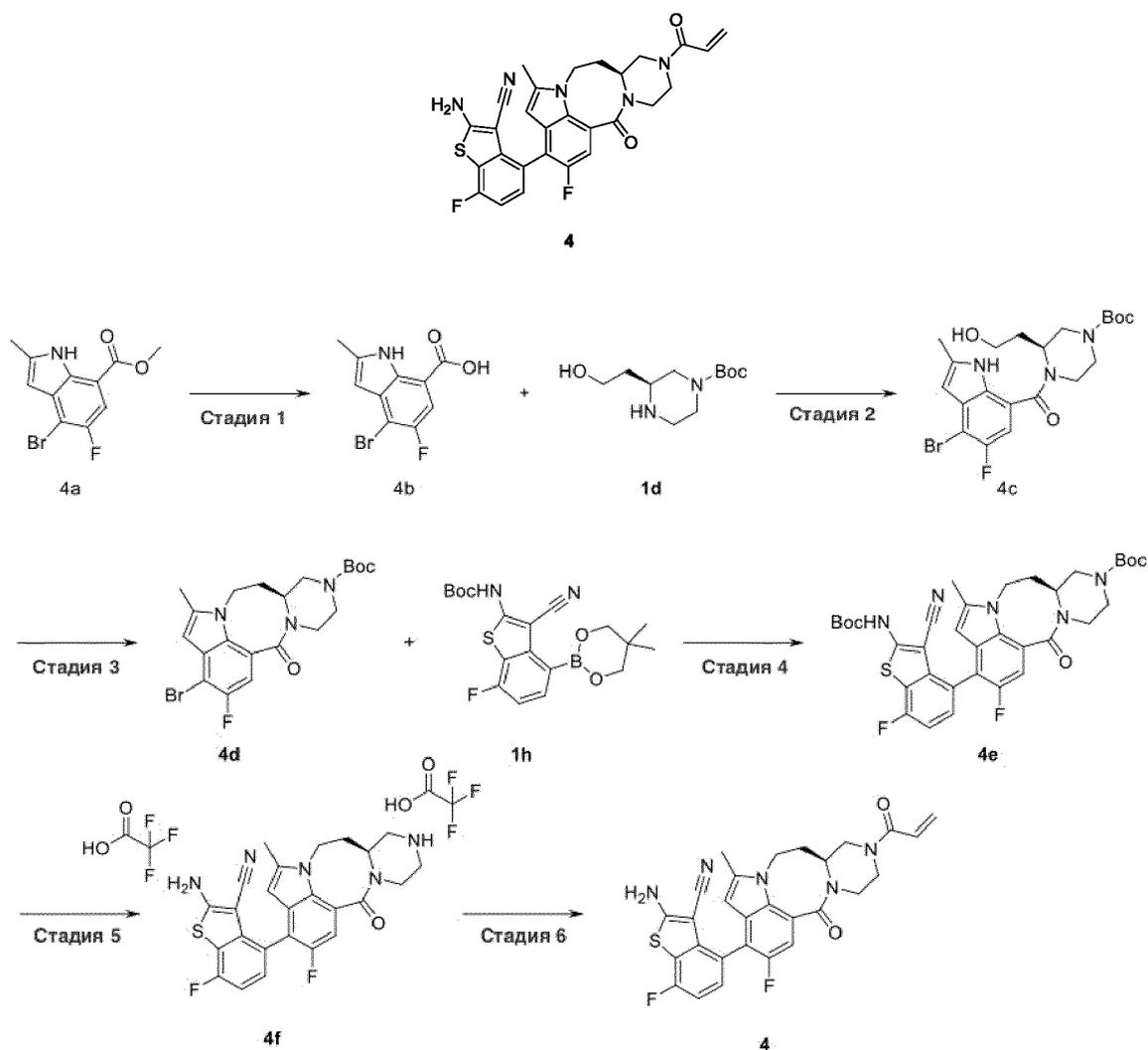
Неочищенное соединение **3c** (50 мг, 0,075 ммоль) растворяли в 1 мл дихлорметана и добавляли триэтиламин (36 мг, 0,35 ммоль) при температуре -78°C.
 25 Добавляли акрилоилхлорид (6 мг, 0,07 ммоль) и смесь оставляли для протекания реакции на 1 ч. Экстрагировали дихлорметаном (5 мл × 2). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и
 30 ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **3** (10 мг, выход: 30,7%).

МС m/z (ESI): 494,3 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,39-7,23 (м, 3H), 7,00 (кв., 1H), 6,97-6,68 (м, 1H), 6,30 (д, 1H), 6,21-6,10 (м, 1H), 5,83 (т, 1H), 4,73 (д, 2H), 4,38 (кв., 2H), 4,24-3,97 (м, 2H), 3,49 (д, 1H), 3,03 (д, 2H), 2,21 (т, 1H), 1,88 (с, 1H).

Пример 4

5 **4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]лидол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 4**



10

Стадия 1

4-Бром-5-фтор-2-метил-1H-индол-7-карбоновая кислота 4b

Метил-4-бром-5-фтор-2-метил-1H-индол-7-карбоксилат 4a (350 мг, 1,22 ммоль, полученный способом, описанным в примере 9.1 на стр. с 93 по 95 описания

заявки на патент WO2018203302A1) растворяли в смеси растворителей, содержащей 4 мл тетрагидрофурана, 2 мл метанола и 2 мл воды, и добавляли гидроксид лития (260 мг, 6,19 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя, слегка подкисляли 6 М соляной кислотой и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **4b** (300 мг).

MS m/z (ESI): 272,0 [M+1].

Стадия 2

трет-Бутил-(S)-4-(4-бром-5-фтор-2-метил-1H-индол-7-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат **4c**

Неочищенное соединение **4b** (330 мг, 1,21 ммоль) и соединение **1d** (307 мг, 1,33 ммоль) растворяли в 6 мл N,N-диметилформамида и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (470 мг, 3,64 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония (553 г, 1,45 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой, насыщенным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **4c** (250 мг, выход: 42,5%).

MS m/z (ESI): 484,2 [M+1].

Стадия 3

трет-Бутил-(S)-3-бром-2-фтор-5-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиперазино[1',2':5,6][1,5]диазацино[3,2,1-h]индол-10-карбоксилат **4d**

Соединение **4c** (249 мг, 0,51 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота и последовательно добавляли трифенилфосфин (269 мг, 1,02

ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (207 мг, 1,02 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **4d** (80 мг, выход: 33,3%).

МС m/z (ESI): 410,2 [M-55].

10

Стадия 4

трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2-фтор-5-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-10-карбоксилат **4e**

Соединение **4d** (32 мг, 0,07 ммоль) и соединение **1h** (41 мг, 0,1 ммоль) растворяли в 1 мл толуола и добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий(II) (8 мг, 0,011 ммоль) и карбонат цезия (44 мг, 0,013 ммоль, Shanghai Accela ChemBio). Систему продували газообразным азотом, смесь нагревали до температуры 105°C и перемешивали в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **4e** (40 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

20

МС m/z (ESI): 678,6 [M+1].

Стадия 5

25

Бис(2,2,2-трифторацетат)

2-амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрила **4f**

30

Соединение **4e** (40 мг, 0,059 ммоль) растворяли в 0,5 мл дихлорметана и добавляли 0,5 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **4f** (41,5 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без

очистки.

МС m/z (ESI): 478,4 [M+1].

Стадия 6

5 4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-5-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 4

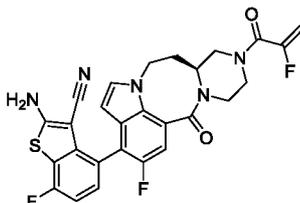
Соединение **4f** (41,5 мг, 0,059 ммоль) суспендировали в смеси растворителей, содержащей 2 мл этилацетата, 1 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды, и добавляли безводный карбонат калия (40 мг, 0,29 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (6 мг, 0,066 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь оставляли для протекания реакции на 5 мин. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **4** (5 мг, выход: 15,8%).

МС m/z (ESI): 532,3 [M+1].

20 ^1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,22 (д, 2H), 7,02 (т, 1H), 6,93-6,69 (м, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,87-5,75 (м, 1H), 4,71 (д, 2H), 4,37 (кв., 2H), 4,17-3,83 (м, 2H), 3,47 (с, 1H), 3,20-2,91 (м, 2H), 2,41 (д, 3H), 2,05 (д, 1H), 1,79 (с, 1H).

Пример 5

25 2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил 5



5

Указанное в заголовке соединение **5** (15 мг, выход: 40,4%) получали,

используя схему синтеза Примера 2 и заменяя исходный материал на стадии 6, акрилоилхлорид, на 2-фторакрилоилхлорид (полученный способом, описанным в работе Tetrahedron, 2016, vol. 72, 32, p. 4845-4853).

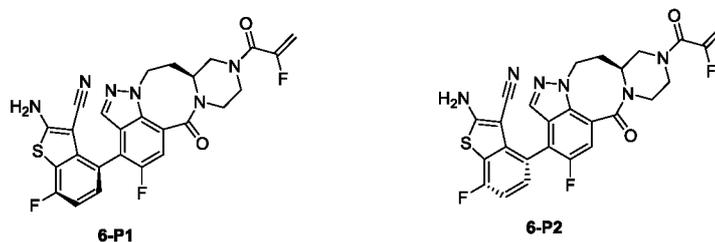
МС m/z (ESI): 536,1 [M+1].

5 ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,36-7,26 (м, 2H), 7,21 (дд, 1H), 7,03 (т, 1H), 6,12 (д, 1H), 5,38-5,25 (м, 2H), 4,75 (д, 2H), 4,45-4,20 (м, 2H), 4,20-4,03 (м, 2H), 3,47 (д, 1H), 3,12 (т, 2H), 2,24 (д, 1H), 1,88 (т, 1H).

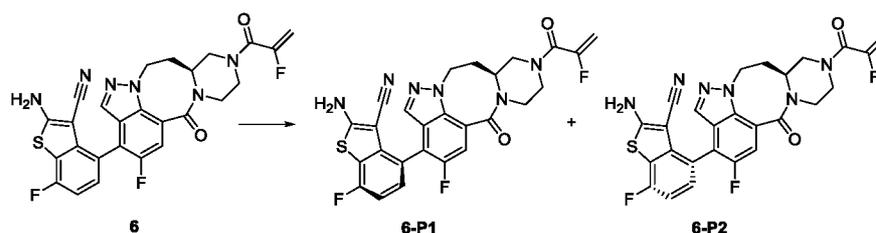
Пример 6-P1, 6-P2

10 (R)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил 6-P1

(S)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил 6-P2



15



Неочищенное соединение **6**, т.е.

2-амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрил (50 мг), получали, используя схему синтеза Примера 1-P1 и 1-P2 и заменяя исходный материал на стадии 7, акрилоилхлорид, 2-фторакрилоилхлоридом. Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: YMC Triart-Exrs, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония,

20

10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанные в заголовке соединения **6-P2** (10 мг, выход: 15,4%) и **6-P1** (2 мг, выход: 3,8%).

5 Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **6-P2** (10 мг, выход: 15,4%)

(МС m/z (ESI): 537,2M+1].

10 Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 11,7 мин; чистота: 99% (Waters-2545, колонка: YMC Triart-Exrs, Prep 30 × 150 мм, 5 мкм; C18, подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 34% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин)

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,70 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 5,38-5,26 (м, 2H), 4,80-4,66 (м, 3H), 4,40-4,18 (м, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,41 (с, 1H), 3,19 (тд, 2H), 2,33 (с, 1H), 1,96 (ддд, 1H).

15 Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **6-P1** (2 мг, выход: 3,8%)

МС m/z (ESI): 537,2 [M+1].

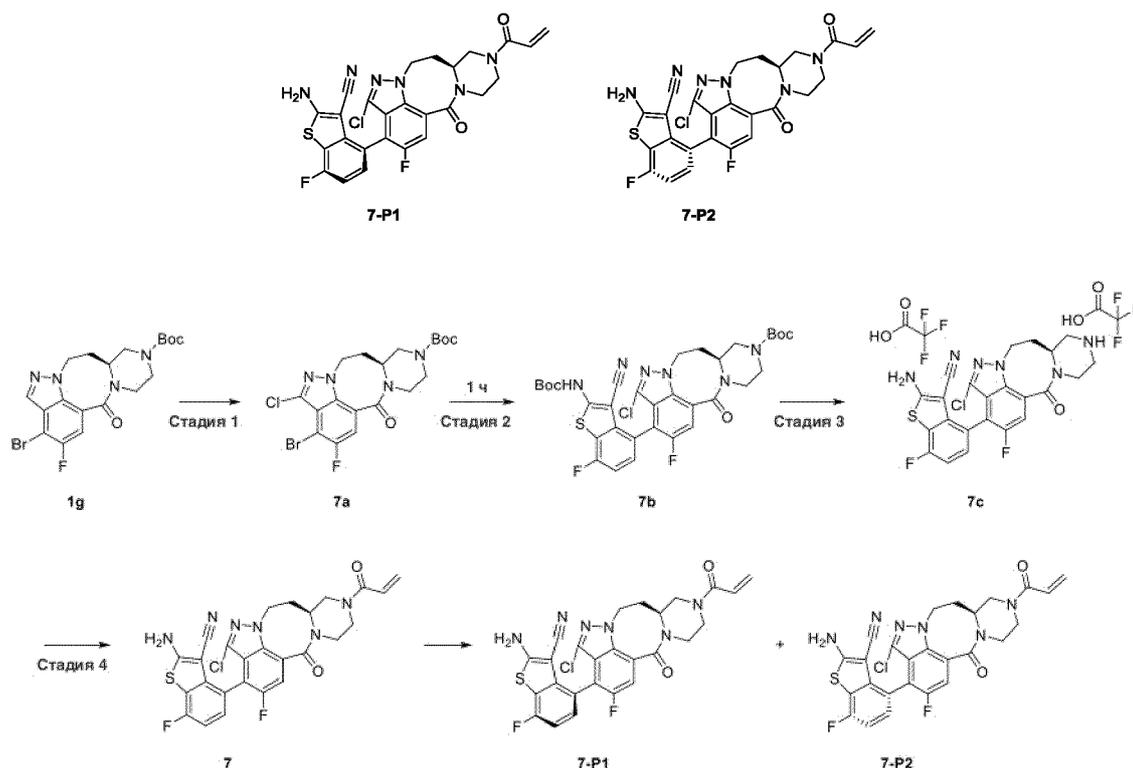
20 Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 12,1 мин; чистота: 99% (Waters-2545, колонка: YMC Triart-Exrs, Prep 30 × 150 мм, 5 мкм; C18, подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 34% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин)

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,65 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,76 (с, 3H), 4,33 (т, 2H), 4,11 (с, 1H), 3,47 (с, 1H), 3,20 (д, 2H), 2,33 (с, 1H), 1,99-1,87 (м, 1H).

Пример 7-P1, 7-P2

25 **(R)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил 7-P1**

30 **(S)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил 7-P2**



Стадия 1

трет-Бутил-(S)-3-бром-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10Н,14Н-пир
азино[1',2':5,6][1,5]диазино[3,2,1-*h*]индазол-10-карбоксилат 7а

5

Соединение **1g** (630 мг, 1,38 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и добавляли *N*-хлорсукцинимид (278 мг, 2,08 ммоль). Смесь нагревали до температуры 60°C и оставляли для протекания реакции на 0,5 ч, при этом выпадал твердый осадок. Добавляли дополнительное количество *N*-хлорсукцинимида (100 мг, 0,75 ммоль) и смесь оставляли для протекания реакции еще на 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **7а** (380 мг, выход: 56%).

15

МС m/z (ESI): 487,1 [M+1].

Стадия 2

трет-Бутил-(8аS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[*b*]тиофен

-4-ил)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индазол-10-карбоксилат **7b**

Соединение **7a** (150 мг, 0,31 ммоль) и соединение **1h** (186 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 5 мл толуола и добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий(II) (43 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (300 мг, 0,92 ммоль). Систему продували газообразным азотом и смесь перемешивали при температуре 105°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **7b** (40 мг, выход: 18,6%).

МС m/z (ESI): 699,2 [M+1].

Стадия 3

Бис(2,2,2-трифторацетат)

15 2-амино-4-((S)-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индазол-3-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила **7c**

Соединение **7b** (40 мг, 57,21 мкмоль) растворяли в 1 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **7c** (41 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 499,2 [M+1].

Стадия 4

25 (R)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил **7-P1**

30 (S)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-hi]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил **7-P2**

Неочищенное соединение **7c** (41 мг, 56,4 мкмоль) суспендировали в 2 мл

этилацетата, 1 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и добавляли безводный карбонат калия (24 мг, 173,6 мкмоль). Добавляли акрилоилхлорид (5,4 мг, 59,6 мкмоль) при охлаждении на ледяной бане. После 5 мин протекания реакции экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – соединения **7**, т.е. 4-((S)-10-акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила (39 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанные в заголовке соединения **7-P2** (5 мг, выход: 15,1%) и **7-P1** (2 мг, выход: 6%).

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **7-P2** (5 мг, выход: 15,1%)

МС m/z (ESI): 553,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,21 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® BEH, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 mM бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,67 (д, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,02 (дд, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,72-6,28 (м, 1H), 5,81 (т, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,96 (д, 1H), 3,49 (д, 1H), 3,09 (дд, 2H), 2,26-2,16 (м, 1H), 1,94 (с, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **7-P1** (2 мг, выход: 6%)

МС m/z (ESI): 553,2 [M+1].

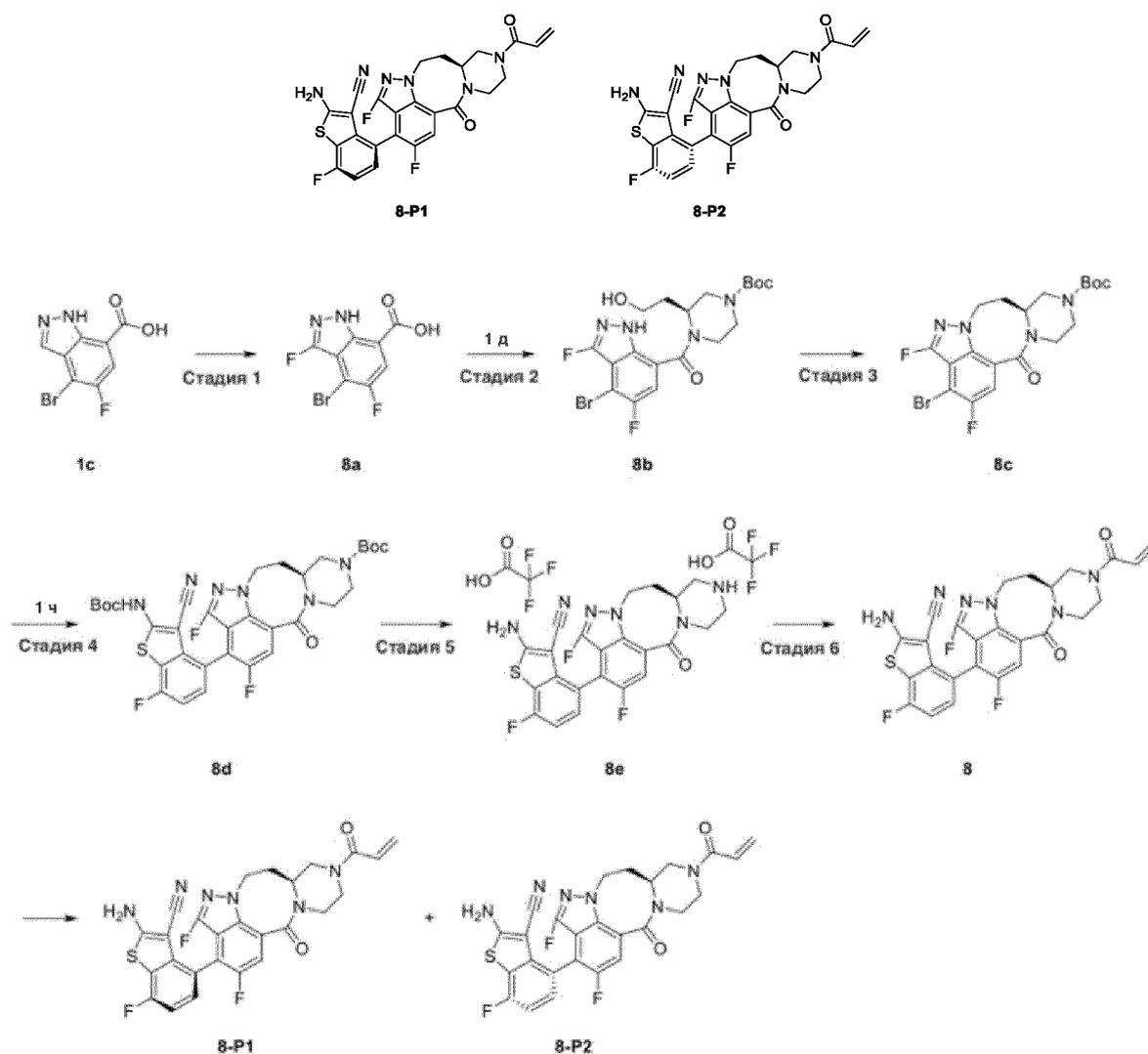
Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,29 мин; чистота: 95% (колонка: ACQUITY UPLC® BEH, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 mM бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,65 (д, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,85 (дд, 1H), 6,70-6,26 (м, 1H), 5,81 (т, 1H), 4,73-4,65 (м, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,92 (д, 1H), 3,49 (д, 1H), 3,12 (дд, 2H), 2,24-2,16 (м, 1H), 1,92 (с, 1H).

Пример 8-P1, 8-P2

**(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пир-
азино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1-н]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[б]тиоф
ен-3-карбонитрил 8-P1**

5 **(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8а,9,10,11,12-гексагидро-7Н,14Н-пир-
азино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1-н]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[б]тиоф
ен-3-карбонитрил 8-P2**



10

Стадия 1**4-Бром-3,5-дифтор-1Н-индазол-7-карбоновая кислота 8а**

Соединение 1с (1 г, 3,86 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (15 мл)

и

добавляли

бис(тетрафторборат)

1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (6,83 г, 19,3 ммоль, Shanghai Bide). Смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, при этом выпадал твердый осадок. Осадок отфильтровывали, сушили и получали неочищенный продукт – указанное в заголовке соединение **8a** (950 мг, выход: 88,8%). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 275,1 [M-1].

Стадия 2

10 трет-Бутил-(S)-4-(4-бром-3,5-дифтор-1H-индазол-7-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат **8b**

Неочищенное соединение **8a** (900 мг, 3,24 ммоль) и соединение **1d** (897 мг, 3,89 ммоль) растворяли в 30 мл N,N-диметилформамида и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,62 г, 12,5 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония (1,48 г, 3,89 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой, насыщенным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **8b** (1,5 г). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 433,2 [M-55].

Стадия 3

25 трет-Бутил-(S)-3-бром-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дизазино[3,2,1-h]индазол-10-карбоксилат **8c**

Неочищенное соединение **8b** (1,3 г, 2,65 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота и последовательно добавляли трифенилфосфин (1,39 г, 5,3 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (1,07 г, 5,3 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 30 мин при поддержании температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 2). Органические фазы

объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **8c** (200 мг, выход: 15,9%).

МС m/z (ESI): 415,2 [M-55].

Стадия 4

трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1,2:5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-10-карбоксилат **8d**

Соединение **8c** (80 мг, 169,7451 мкмоль) и соединение **1h** (137 мг, 338,8 мкмоль) растворяли в 2 мл толуола и добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий(II) (36 мг, 50,34 мкмоль) и карбонат цезия (165 мг, 506,4 мкмоль). Систему продували газообразным азотом и смесь перемешивали при температуре 105°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **8d** (100 мг, выход: 86,2%).

МС m/z (ESI): 683,2 [M+1].

Стадия 5

Бис(2,2,2-трифторацетат)

2-амино-4-((S)-2,4-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила **8e**

Соединение **8d** (100 мг, 146,4 мкмоль) растворяли в 1 мл дихлорметана и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **8e** (100 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 483,2 [M+1].

Стадия 6

(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил **8-P1**

5 (S)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил **8-P2**

Неочищенное соединение **8e** (100 мг, 140 мкмоль) суспендировали в 2 мл этилацетата, 1 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и добавляли безводный карбонат калия (100 мг, 723 мкмоль). Добавляли акрилоилхлорид (14 мг, 154 мкмоль) при охлаждении на ледяной бане. После 5 мин протекания реакции смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – соединения **8**, т.е.

15 4-((S)-10-акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила (70 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30

20 мл/мин) и получали указанные в заголовке соединения **8-P2** (30 мг, выход: 38,3%) и **8-P1** (13 мг, выход: 16,6%).

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **8-P2** (30 мг, выход: 38,3%)

25 MS m/z (ESI): 537,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,20 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® BEH, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 mM бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

30 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,69 (д, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,04 (дд, 1H), 6,96-6,70 (м, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,83 (т, 1H), 4,72 (д, 2H), 4,51-4,25 (м, 3H), 4,11 (с, 1H), 3,57-3,39 (м, 1H), 3,13 (дт, 2H), 2,20 (дд, 1H), 1,96 (с, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **8-P1** (13 мг, выход: 16,6%)

МС m/z (ESI): 537,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,23 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

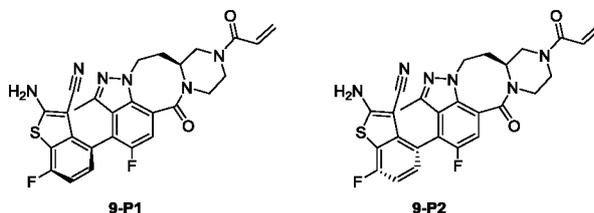
5 ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,64 (д, 1H), 7,36 (дт, 1H), 7,06 (т, 1H), 6,81 (дт, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,84 (д, 1H), 4,72 (д, 2H), 4,49-4,23 (м, 3H), 4,12 (с, 1H), 3,51 (д, 1H), 3,08 (дд, 2H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,92 (с, 1H).

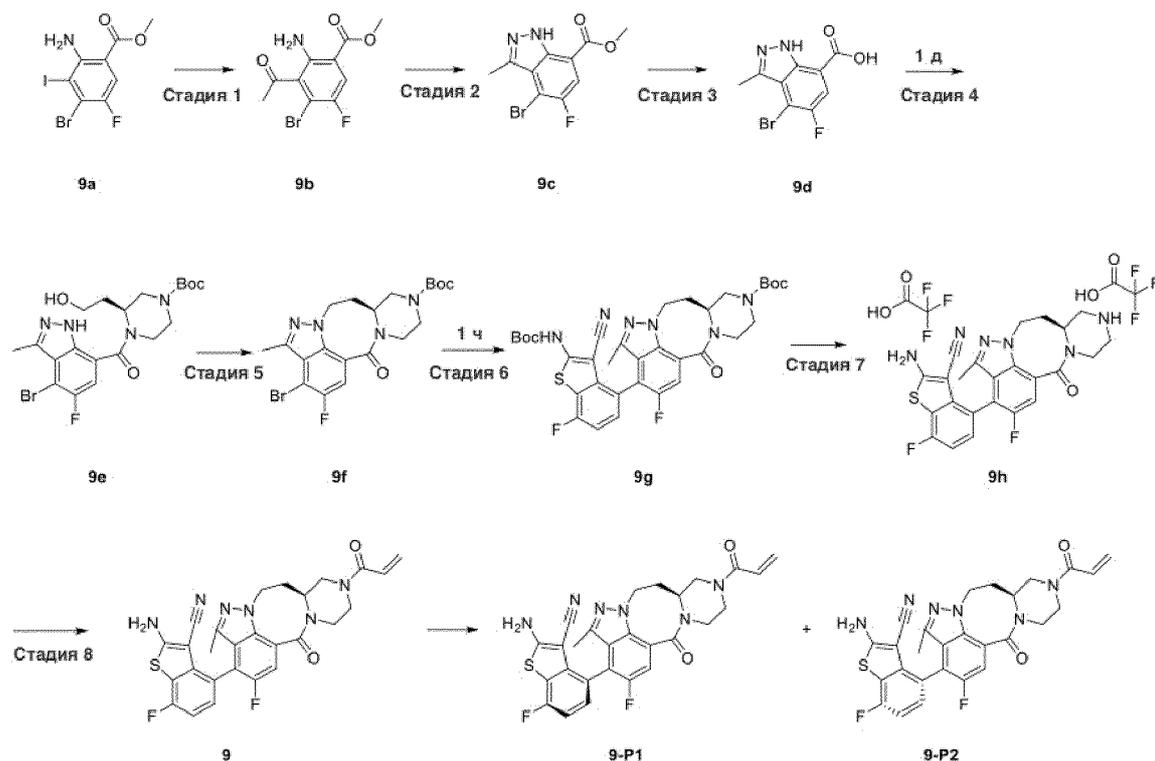
Пример 9-P1, 9-P2

10 (R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 9-P1

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]

15 тиофен-3-карбонитрил 9-P2





Метил 3-ацетил-2-амино-4-бром-5-фторбензоат 9b

Метил-2-амино-4-бром-5-фтор-3-йодбензоат **9a** (5 г, 13,37 ммоль, полученный
 5 способом, описанным для Промежуточного продукта 15 на странице 103 описания
 заявки на патент WO2016020836A1) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл)
 и добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,87 г, 2,67 ммоль) и
 трибутил(1-этоксивинил)олово (5,79 г, 16,04 ммоль, Shanghai Accela ChemBio).
 Систему продували газообразным азотом и смесь оставляли на 12 ч при температуре
 10 90°C для протекания реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной
 температуры и добавляли 10% водный раствор фторида калия. Смесь
 перемешивали в течение 30 мин и фильтровали, фильтрат отделяли. Органическую
 фазу перемешивали с 10 мл концентрированной соляной кислоты в течение 16 ч,
 нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали
 15 этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным
 сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали
 при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с
 силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке
 соединения **9b** (1,8 г, выход: 46,4%).

20 MS m/z (ESI): 289,9 [M+1].

Стадия 2Метил-4-бром-5-фтор-3-метил-1H-индазол-7-карбоксилат 9c

Соединение **9b** (1 г, 3,44 ммоль) растворяли в концентрированной соляной кислоте (5 мл) и по каплям добавляли раствор нитрита натрия (261 мг, 3,78 ммоль) в воде (2 мл) при охлаждении на ледяной бане. После перемешивания смеси в течение 1 ч при поддержании температуры по каплям добавляли раствор дигидрата хлорида олова (1,71 г, 7,58 ммоль) в соляной кислоте (2 мл). Смесь перемешивали в течение еще 30 мин и значение pH доводили до 8 с помощью насыщенного раствора карбоната калия. Экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **9c** (760 мг, выход: 76,7%).

MS m/z (ESI): 286,9 [M+1].

15

Стадия 34-Бром-5-фтор-3-метил-1H-индазол-7-карбоновая кислота 9d

Неочищенное соединение **9c** (760 мг, 2,6 ммоль) растворяли в смеси растворителей, содержащей тетрагидрофуран (5 мл), метанол (5 мл) и воду (5 мл), и добавляли гидроксид лития (555 мг, 13,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя. Добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (150 мл × 6). Органические фазы объединяли, последовательно промывали разбавленной соляной кислотой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – соединения **9d** (722 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 270,9 [M-1].

Стадия 4

30 трет-Бутил-(S)-4-(4-бром-5-фтор-3-метил-1H-индазол-7-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил) пиперазин-1-карбоксилат 9e

Неочищенное соединение **9d** (722 мг, 2,64 ммоль) и соединение **1d** (730 мг, 3,16 ммоль) растворяли в 10 мл N,N-диметилформамида и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (720 мг, 5,5 ммоль) и гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилурония (1,2 г, 3,17 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой, насыщенным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **9e** (1,2 г). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 429,2 [M-55].

Стадия 5

трет-Бутил-(S)-3-бром-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-10-карбоксилат **9f**

Неочищенное соединение **9e** (1,28 г, 2,63 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота и последовательно добавляли трифенилфосфин (1,38 г, 5,26 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (1,06 г, 5,26 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 30 мин при поддержании температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединения **9f** (650 мг, выход: 52,7%).

MS m/z (ESI): 411,2 [M-55].

Стадия 6

трет-Бутил-(8aS)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циано-7-фторбензо[b]тиофен-4-ил)-2-фтор-4-метил-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-10-карбоксилат **9g**

Неочищенное соединение **9f** (210 мг, 449,36 мкмоль) и соединение **1h** (363 мг,

897 мкмоль) растворяли в 10 мл толуола и добавляли дихлор[бис(дифенилфосфинофенил)эфир]палладий(II) (96 мг, 134,2 мкмоль) и карбонат цезия (439 мг, 1,34 ммоль). Систему продували газообразным азотом и смесь перемешивали при температуре 105°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **9g** (200 мг, выход: 65,6%).

МС m/z (ESI): 679,2 [M+1].

10

Стадия 7

Бис(2,2,2-трифторацетат)

2-амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)бензо[b]тиофен-3-карбонитрила

9h

15

Соединение **9g** (200 мг, 294,6 мкмоль) растворяли в 2 мл дихлорметана и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **9h** (200 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

20

МС m/z (ESI): 479,2 [M+1].

Стадия 8

(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-

25

3-карбонитрил **9-P1**

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-

3-карбонитрил **9-P2**

30

Соединение **9h** (200 мг, 283,2 мкмоль) суспендировали в 2 мл этилацетата, 1 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и добавляли безводный карбонат калия (202 мг, 1,46 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (29 мг, 320,4 мкмоль) при охлаждении на ледяной бане. После 5 мин протекания реакции смесь экстрагировали этилацетатом

(5 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – соединения **9**, т.е. 4-((S)-10-акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрила (160 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанные в заголовке соединения **9-P2** (50 мг, выход: 31,9%) и **9-P1** (50 мг, выход: 31,9%).

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **9-P2** (50 мг, выход: 31,9%)

МС m/z (ESI): 533,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,17 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,61 (д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,06 (дд, 1H), 6,81 (ддд, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,83 (т, 1H), 4,80-4,51 (м, 3H), 4,47-4,18 (м, 2H), 4,05 (т, 1H), 3,44 (дд, 1H), 3,19-2,87 (м, 2H), 2,32-2,15 (м, 1H), 1,85 (с, 4H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **9-P1** (50 мг, выход: 31,9%)

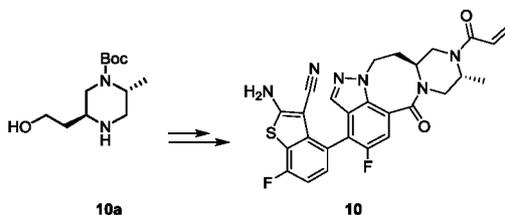
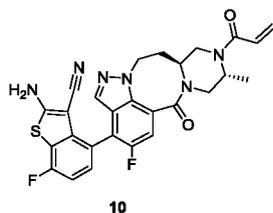
МС m/z (ESI): 533,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,19 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,56 (д, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,96-6,65 (м, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,82 (т, 1H), 4,67 (дд, 3H), 4,40-4,27 (м, 1H), 4,26-4,01 (м, 2H), 3,48 (д, 1H), 3,18-2,90 (м, 2H), 2,22 (д, 1H), 1,81 (с, 4H).

Пример 10

4-((8aS,11R)-10-Акрилоил-2-фтор-11-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 10



Указанное в заголовке соединение **10** (72 мг, выход: 62,2%) получали, используя схему синтеза Примера 1-P1 и 1-P2 и заменяя исходный материал на стадии **3**, соединение **1d**, трет-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(2-гидроксиэтил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилатом **10a** (полученным способом, описанным для получения соединения **67** на странице 80 описания заявки на патент WO2021118877A1).

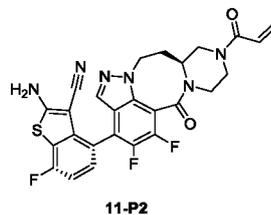
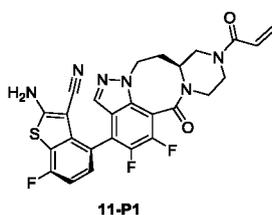
МС m/z (ESI): 533,2 [M+1].

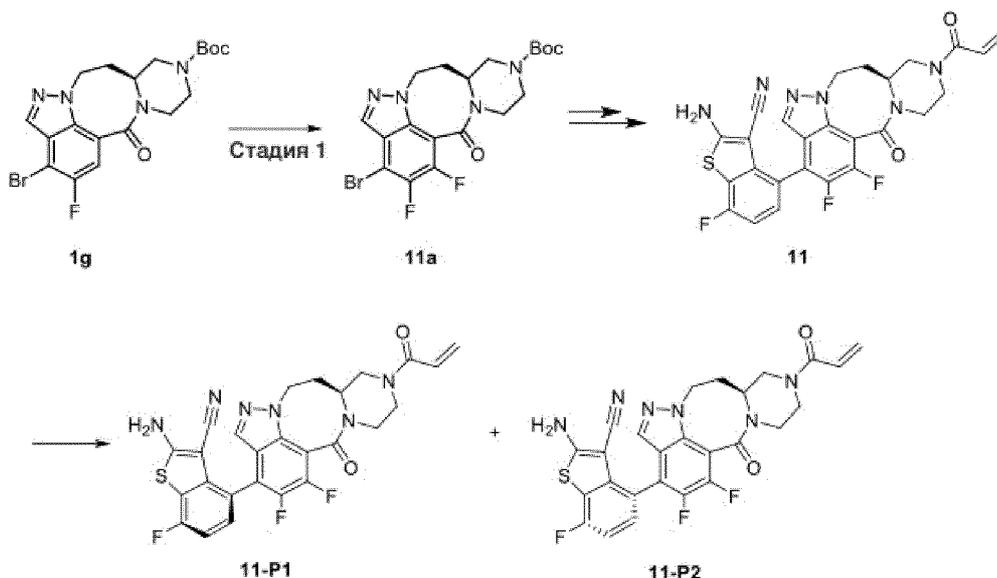
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,73-7,64 (м, 2H), 7,30 (тд, 1H), 7,08 (ддд, 1H), 6,80 (ддд, 1H), 6,27 (ддд, 1H), 5,81 (ддд, 1H), 4,74 (дт, 1H), 4,62-4,55 (м, 2H), 4,31 (тд, 1H), 4,15-4,00 (м, 1H), 3,82-3,61 (м, 1H), 3,24 (ддд, 2H), 2,34 (дт, 1H), 2,02-1,85 (м, 1H), 1,37 (дд, 3H).

Пример 11-P1, 11-P2

(R)-4-((S)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пир азино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тио фен-3-карбонитрил 11-P1

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-1,2-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пир азино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тио фен-3-карбонитрил 11-P2





Стадия 1

трет-Бутил-(S)-3-бром-1,2-дифтор-14-оксо-7,8,8а,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пирази
но[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]индазол-10-карбоксилат **11a**

- 5 Соединение **1g** (500 мг, 1,10 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли 2 М раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (896 мкл) при температуре -78°C . Смесь оставляли для протекания реакции на 40 мин при поддержании температуры и добавляли *N*-фторбензолсульфонимид (417 мг, 1,32 ммоль, Shanghai Accela ChemBio). Смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем
- 10 реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (15 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в
- 15 заголовке соединение **11a** (400 мг, выход: 76,9%).

МС m/z (ESI): 471,1 [M+1].

После этого получали указанные в заголовке соединения **11-P2** (30 мг, выход: 33,3%) и **11-P1** (8 мг, выход: 8,9%), используя схемы синтеза Примера 1-P1 и 1-P2 и заменяя исходный материал на стадии 5, соединением **1g**, соединением **11a**.

- 20 Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **11-P2** (30 мг, выход: 33,3%)

МС m/z (ESI): 537,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,05 мин; чистота: 96% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, С18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,70 (д, 1H), 7,48-7,26 (м, 1H), 7,10 (кв., 1H),
5 6,99-6,63 (м, 1H), 6,30 (д, 1H), 5,84 (д, 1H), 4,72 (д, 2H), 4,42 (дд, 1H), 4,29-3,90 (м, 2H),
3,45 (д, 2H), 3,04 (д, 2H), 2,42-2,15 (м, 1H), 1,93 (с, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **11-P1** (8 мг, выход: 8,9%)

МС m/z (ESI): 537,2 [M+1].

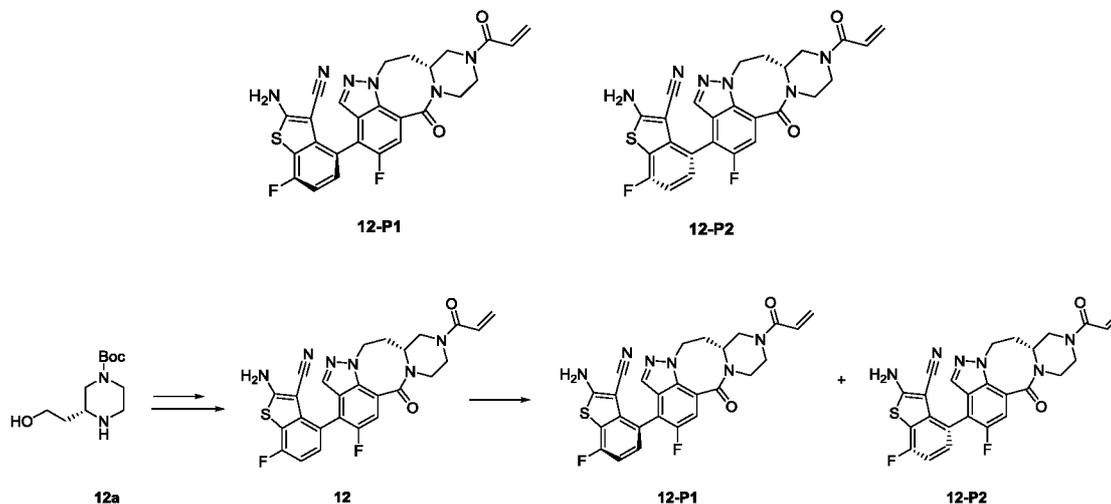
10 Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,10 мин; чистота: 97% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, С18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,66 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,11 (т, 1H), 6,94-6,65
15 (м, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,84 (д, 1H), 4,73-4,70 (м, 2H), 4,37 (д, 1H), 4,17 (д, 2H), 3,36 (д,
2H), 3,16-3,03 (м, 2H), 2,30-2,21 (м, 2H).

Пример 12-P1, 12-P2

(R)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]линдазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 12-P1

20 **(S)-4-((R)-10-Акрилоил-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]линдазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 12-P2**



Указанные в заголовке соединения **12-P2** (5 мг, выход: 9,7%) и **12-P1** (1,5 мг, выход: 2,9%) получали, используя схему синтеза Примера **1-P1** и **1-P2** и заменяя исходный материал на стадии 3, соединение **1d**, трет-бутил-(*R*)-3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилатом **12a** (полученным способом, описанным в работе Tetrahedron Letters, 2018, 59(21), 2030-2033).

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **12-P2** (5 мг, выход: 9,7%)

МС m/z (ESI): 519,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,42 мин; чистота: 99% (колонка: HALO® 90 Å, C18, 2,7 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: вода (1 ‰ трифторуксусная кислота), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,70 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,08 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,83 (т, 1H), 4,75 (д, 3H), 4,33 (д, 2H), 4,04 (д, 1H), 3,51 (д, 1H), 3,12 (дд, 2H), 2,29 (с, 1H), 2,05 (т, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **12-P1** (1,5 мг, выход: 2,9%)

МС m/z (ESI): 519,2 [M+1].

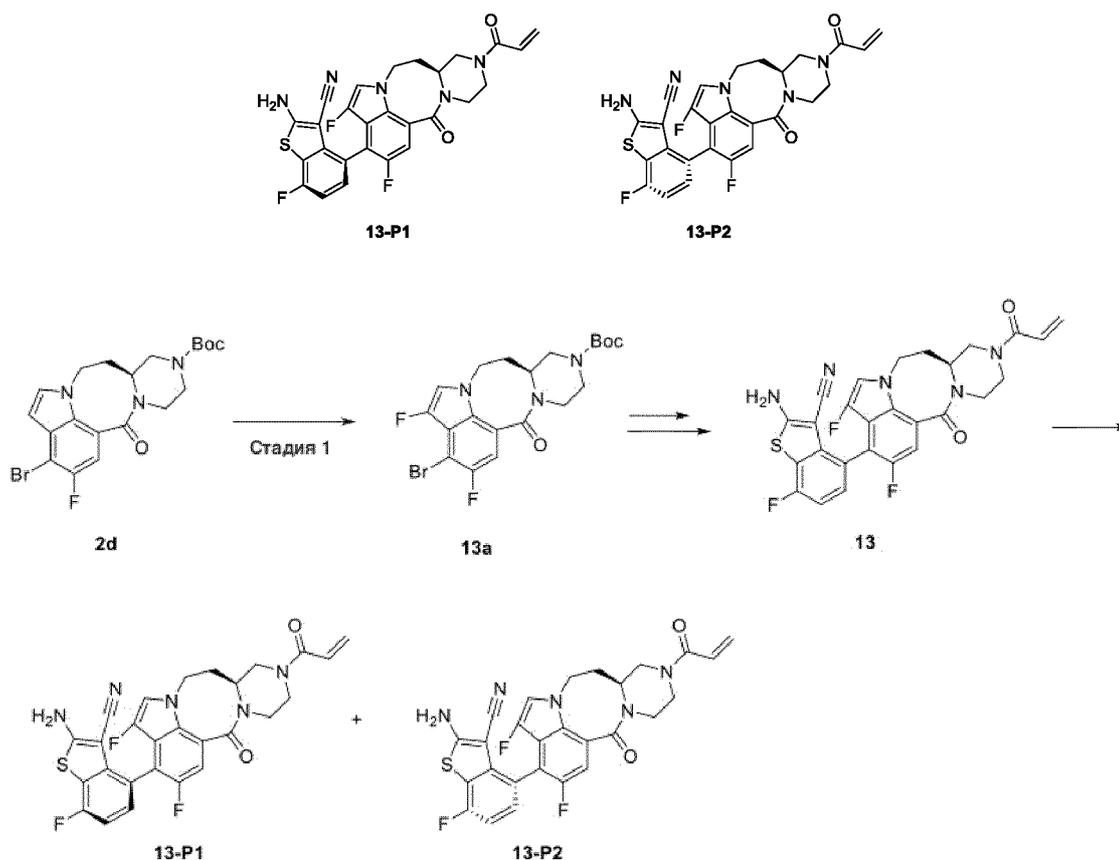
Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,45 мин; чистота: 92% (колонка: HALO® 90 Å, C18, 2,7 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: вода (1 ‰ трифторуксусная кислота), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,65 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,38 (ддд, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,92-6,75 (м, 1H), 6,30 (дт, 1H), 5,83 (т, 1H), 4,82-4,69 (м, 3H), 4,37 (д, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,51 (д, 1H), 3,10 (дд, 2H), 2,26 (д, 1H), 2,05 (д, 1H).

Пример 13-P1, 13-P2

(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пир азино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиоф ен-3-карбонитрил 13-P1

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2,4-дифтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пир азино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиоф ен-3-карбонитрил 13-P2



Стадия 1

трет-Бутил-(S)-3-бром-2,4-дифтор-14-оксо-7,8,8a,9,11,12-гексагидро-10H,14H-пиридино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-10-карбоксилат **13a**

5

Соединение **2d** (300 мг, 0,66 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и добавляли бис(тетрафторборат) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (211 мг, 0,59 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 6 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545, колонка: SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин) и получали указанное в заголовке соединение **13a** (68 мг, выход: 21,8%).

15

МС m/z (ESI): 470,1 [M+1].

После этого получали указанные в заголовке соединения **13-P2** (5 мг, выход: 6,4%) и **13-P1** (5 мг, выход: 6,4%), используя схемы синтеза Примера **1-P1** и **1-P2** и заменяя исходный материал на стадии 5, соединением **1g**, соединением **13a**.

5 Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **13-P2** (5 мг, выход: 6,4%)

МС m/z (ESI): 536,2 [M+1].

10 Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 15,17 мин; чистота: 99% (SharpSil-T C18, 50 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 35% – 42%; скорость потока: 80 мл/мин).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,35 (д, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,70 (д, 2H), 4,37 (д, 1H), 4,23 (д, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,51 (с, 1H), 3,07 (с, 2H), 2,21 (т, 1H), 2,05 (д, 1H).

15 Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **13-P1** (5 мг, выход: 6,4%)

МС m/z (ESI): 536,2 [M+1].

20 Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 16,02 мин; чистота: 99% (SharpSil-T C18, 50 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 35% – 42%; скорость потока: 80 мл/мин).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,34-7,26 (м, 2H), 7,20 (д, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,80 (дд, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,82 (т, 1H), 4,70 (т, 2H), 4,35 (дд, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,22-4,13 (м, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,50 (с, 1H), 3,06 (дт, 2H), 2,24-2,15 (м, 1H), 2,05 (д, 1H).

Пример 14

25 **4-((R)-10-Акрилоил-4-фтор-6-оксо-8,9,10,11,11a,12-гексагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]дiazепино[6,7,1-h]индазол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 14**

указанное в заголовке соединение **14b** (100 мг, выход: 10,1%).

МС m/z (ESI): 457,2 [M+1].

Стадия 2

трет-Бутил-(R)-3-бром-4-фтор-6-оксо-8,9,11а,12-тетрагидро-6H-пиразино[2',1':3,4][1,4]
 5 диазепино[6,7,1-h]индазол-10(11H)-карбоксилат **14c**

Соединение **14b** (250 мг, 546 мкмоль) и триэтиламин (166 мг, 1,6 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и добавляли метансульфонилхлорид (187 мг, 1,6 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили небольшим количеством воды, концентрировали при
 10 пониженном давлении и остаток растворяли в 5 мл N,N-диметилформамида. Добавляли карбонат калия (226 мг, 1,6 ммоль) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя
 15 систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **14c** (30 мг, выход: 12,4%).

МС m/z (ESI): 439,29 [M+1].

После этого получали указанное в заголовке соединение **14** (5 мг, выход: 17,8%), используя схему синтеза Примера 1-P1 и 1-P2 и заменяя исходный материал
 20 на стадии 5, соединением **1g**, соединением **14c**.

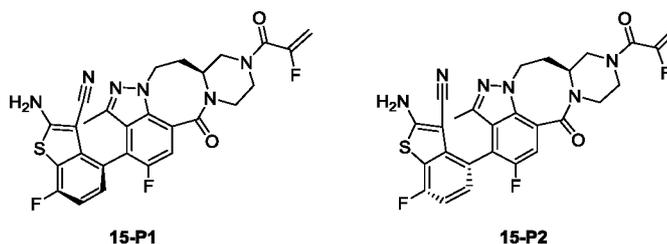
МС m/z (ESI): 505,2 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,05 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,07 (т, 1H),
 6,78 (ддд, 1H), 6,35-6,25 (м, 1H), 5,82 (дд, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,73-4,65
 (м, 1H), 4,51 (т, 1H), 4,41 (ддд, 1H), 4,14 (ддд, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 2,19 (т, 1H), 2,03
 25 (д, 1H).

Пример 15-P1, 15-P2

(R)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10
,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил
бензо[b]тиофен-3-карбонитрил 15-P1

30 (S)-2-Амино-7-фтор-4-((S)-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10
,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил

бензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил 15-P2

Указанные в заголовке соединения **15-P2** (50 мг, выход: 24,9%) и **15-P1** (50 мг, выход: 24,9%) получали, используя схему синтеза Примера **9-P1** и **9-P2** и заменяя исходный материал на стадии 8, акрилоилхлорид, 2-фторакрилоилхлоридом.

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **15-P2** (50 мг, выход: 24,9%)

МС m/z (ESI): 551,3 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,27 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,62 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,06 (дд, 1H), 5,39-5,26 (м, 2H), 4,76 (д, 1H), 4,65-4,59 (м, 1H), 4,38-3,96 (м, 3H), 3,47 (с, 1H), 3,21-2,99 (м, 2H), 2,35-2,17 (м, 1H), 2,05 (д, 1H), 1,85 (с, 4H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **15-P1** (50 мг, выход: 24,9%)

МС m/z (ESI): 551,3 [M+1].

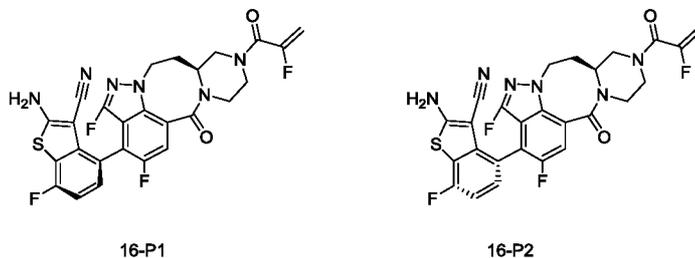
Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,28 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,56 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,08 (дд, 1H), 5,42-5,22 (м, 2H), 4,80-4,71 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,37-3,98 (м, 3H), 3,55-3,36 (м, 1H), 3,15 (тд, 2H), 2,32-2,02 (м, 2H), 1,95-1,76 (м, 4H).

Пример 16-P1, 16-P2

(R)-2-Амино-4-((S)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8*a*,9,10,11,12-гексагидро-7*H*,14*H*-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-*h*]индазол-3-ил)-7-фторбензо[*b*]тиофен-3-карбонитрил 16-P1

(S)-2-Амино-4-((S)-2,4-дифтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 16-P2



- 5 Указанные в заголовке соединения **16-P2** (40 мг, выход: 24,7%) и **16-P1** (10 мг, выход: 6,1%) получали, используя схему синтеза Примера **8-P1** и **8-P2** и заменяя исходный материал на стадии 6, акрилоилхлорид, 2-фторакрилоилхлоридом.

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **16-P2** (40 мг, выход: 24,7%)

- 10 MS m/z (ESI): 555,3 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,31 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® BEH, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

- 15 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,69 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,04 (дд, 1H), 5,42-5,22 (м, 2H), 4,79-4,70 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,50 (ддд, 1H), 4,39-3,88 (м, 3H), 3,64-3,35 (м, 1H), 3,29-2,87 (м, 2H), 2,35-2,18 (м, 1H), 2,02-1,89 (м, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **16-P1** (10 мг, выход: 6,1%)

MS m/z (ESI): 555,3 [M+1].

- 20 Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,33 мин; чистота: 96% (колонка: ACQUITY UPLC® BEH, C18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

- 25 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,64 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,06 (дд, 1H), 5,41-5,27 (м, 2H), 4,74 (д, 1H), 4,68-4,43 (м, 2H), 4,37-3,97 (м, 3H), 3,55-3,35 (м, 1H), 3,24-2,87 (м, 2H), 2,41-2,13 (м, 1H), 2,00-1,78 (м, 1H).

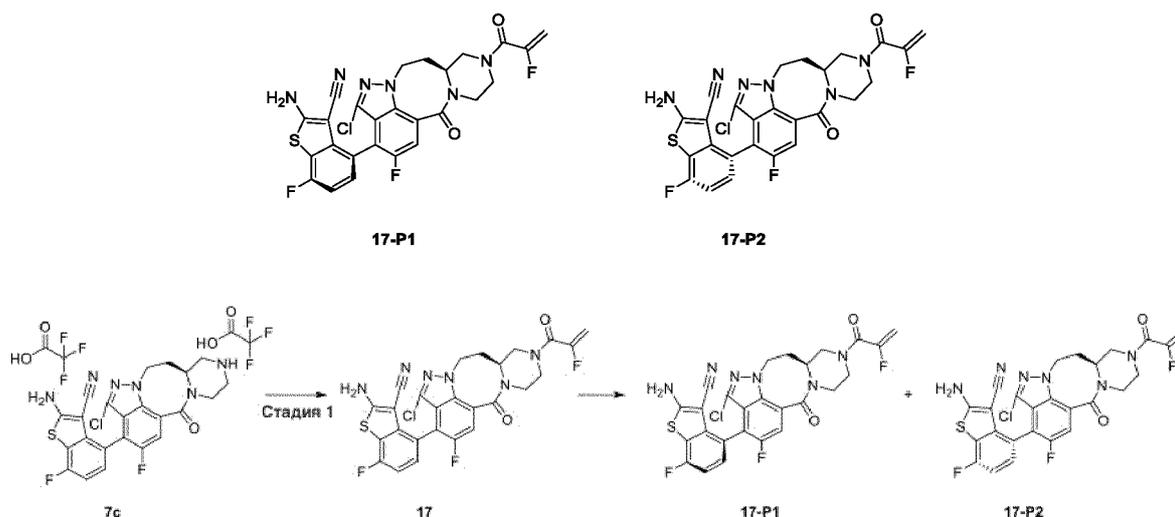
Пример 17-P1, 17-P2

(R)-2-Амино-4-((S)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакрилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гек

**сагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-7-фторб
ензо[b]тиофен-3-карбонитрил 17-P1**

**(S)-2-Амино-4-((S)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гек
сагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-7-фторб
ензо[b]тиофен-3-карбонитрил 17-P2**

5



Соединение **7c** (299 мг, 599,2 мкмоль) суспендировали в 2 мл этилацетата, 1
10 мл тетрагидрофурана и 2 мл воды и добавляли безводный карбонат калия (414 мг,
2,99 ммоль). Добавляли 2-фторакилоилхлорид (322 мг, 2,98 ммоль) при
охлаждении на ледяной бане. После 5 мин протекания реакции смесь
экстрагировали этилацетатом (5 мл × 2). Органические фазы объединяли и
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта –
15 соединения **17**, т.е.
2-амино-4-((S)-4-хлор-2-фтор-10-(2-фторакилоил)-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидр
о-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индазол-3-ил)-7-фторбензо[b]тио
фен-3-карбонитрила (340 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной
высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; колонка: YMC
20 Triart-Exrs, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония,
10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 30% – 45%; скорость
потока: 30 мл/мин) и получали указанные в заголовке соединения **17-P2** (50 мг,
выход: 14,6%) и **17-P1** (50 мг, выход: 14,6%).

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **17-P2** (50
25 мг, выход: 14,6%)

МС m/z (ESI): 571,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,42 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, С18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

5 ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,67 (д, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,02 (дд, 1H), 5,35 (т, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,73 (дт, 2H), 4,64 (ддд, 2H), 4,30 (ддд, 2H), 4,09 (с, 1H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,07-1,89 (м, 2H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **17-P1** (50 мг, выход: 14,6%)

10 МС m/z (ESI): 571,2 [M+1].

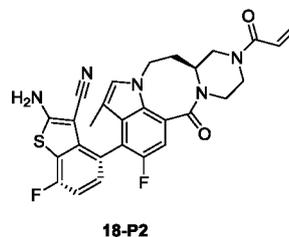
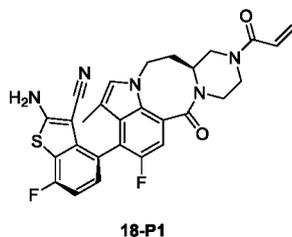
Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 2,47 мин; чистота: 99% (колонка: ACQUITY UPLC® ВЕН, С18, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза: вода (10 мМ бикарбоната аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

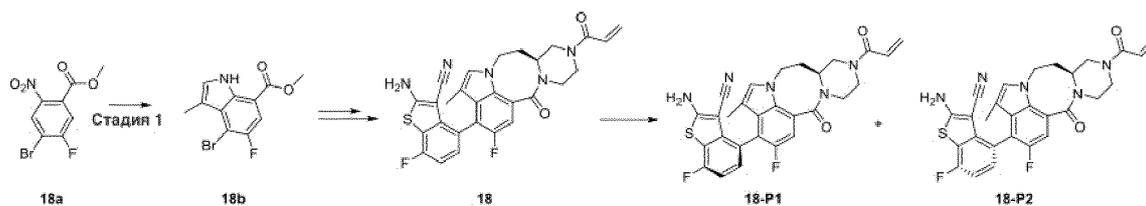
15 ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,63 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,04 (дд, 1H), 5,35 (д, 1H), 5,25 (д, 1H), 4,72 (дт, 2H), 4,64 (ддд, 2H), 4,27 (ддд, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,19-3,10 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 2H).

Пример 18-P1, 18-P2

20 **(R)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]т-иофен-3-карбонитрил 18-P1**

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-2-фтор-4-метил-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]диазоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]т-иофен-3-карбонитрил 18-P2





Стадия 1

Метил-4-бром-5-фтор-3-метил-1H-индол-7-карбоксилат 18b

Соединение **18a** (2,1 г, 7,95 ммоль, Shanghai Bide) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли 0,5 М раствор бромида 1-пропенилмагния в тетрагидрофуране (40 мл, Sigma-Aldrich) в атмосфере азота при температуре -40°C . Смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли для протекания реакции на 5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов А, и получали указанное в заголовке соединение **18b** (200 мг, выход: 8,7%).

МС m/z (ESI): 285,9 [M+1].

После этого получали указанные в заголовке соединения **18-P2** (3 мг, выход: 5,5%) и **18-P1** (10 мг, выход: 18,3%), используя схему синтеза Примера 1-P1 и 1-P2 и заменяя исходный материал на стадии 2, соединением **1b**, соединением **18b**.

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **18-P2** (3 мг, выход: 5,5%)

МС m/z (ESI): 532,3 [M+1].

Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 12,30 мин; чистота: 99% (SharpSil-T C18, 30 \times 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 35% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,27 (д, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05-6,96 (м, 2H), 6,81 (ддд, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,86-5,78 (м, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 4,45-4,22 (м, 2H), 4,02 (дкв., 3H), 3,14-2,90 (м, 2H), 2,24-2,02 (м, 2H), 1,83 (с, 1H), 1,58-1,55 (м, 3H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **18-P1** (10 мг, выход: 18,3%)

МС m/z (ESI): 532,3 [M+1].

Анализ методом препаративной ЖХ–МС: время удерживания: 12,87 мин; чистота: 99% (SharpSil-T C18, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 35% – 45%; скорость потока: 30 мл/мин).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,29 (дд, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,93-6,67 (м, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,82 (дд, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,38-4,13 (м, 3H), 4,0-3,86 (м, 2H), 3,12-2,90 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 1H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,79 (д, 1H), 1,52 (с, 3H).

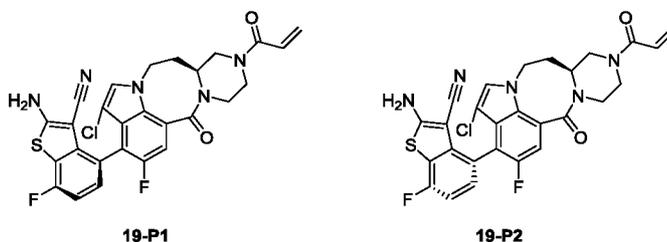
10

Пример 19-P1, 19-P2

(R)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 19-P1

15

(S)-4-((S)-10-Акрилоил-4-хлор-2-фтор-14-оксо-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-7H,14H-пиразино[1',2':5,6][1,5]дiazоцино[3,2,1-h]индол-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 19-P2



Указанные в заголовке соединения **19-P2** (5 мг, выход: 50%) и **19-P1** (5 мг, выход: 50%) (5 мг, 5 мг, выход: 50%, 50%) получали, используя схему синтеза Примера **7-P1** и **7-P2** и заменяя исходный материал на стадии 1, соединением **1g**, соединением **2d**.

20

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **19-P2** (5 мг, выход: 50%)

МС m/z (ESI): 552,3 [M+1].

25

Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 12,30 мин; чистота: 99% (колонка: Welch Xtimate Phenyl-гексил, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень

градиента: ацетонитрил 40% – 55%; скорость потока: 30 мл/мин).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,38-7,35 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,92-6,70 (м, 1H), 6,29 (д, 1H), 5,88-5,78 (м, 1H), 4,70 (д, 1H), 4,45-4,30 (м, 2H), 4,12-3,94 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,15-2,92 (м, 2H), 2,27-2,15 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 0,96-0,88 (м, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **19-P1** (5 мг, выход: 50%)

МС m/z (ESI): 552,3 [M+1].

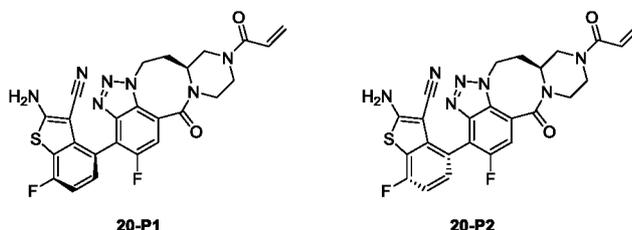
Анализ методом препаративной ВЭЖХ: время удерживания: 12,83 мин; чистота: 99% (колонка: Welch Xtimate Phenyl-гексил, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: водная фаза (бикарбонат аммония, 10 ммоль/л) и ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 40% – 55%; скорость потока: 30 мл/мин).

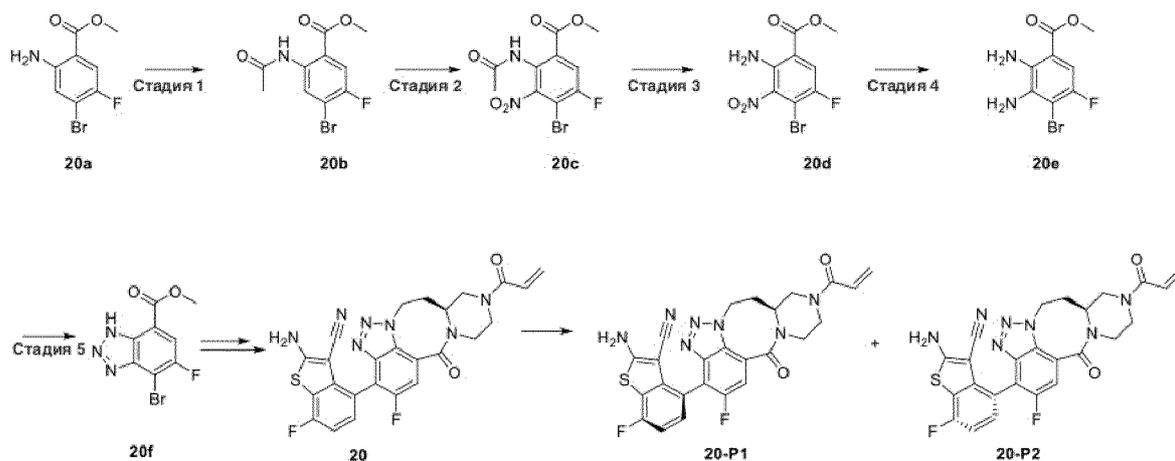
^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,35 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,01 (дд, 1H), 6,93-6,67 (м, 1H), 6,29 (дд, 1H), 5,82 (т, 1H), 4,69 (дд, 1H), 4,40-4,25 (м, 2H), 4,16 (д, 1H), 4,02 (с, 1H), 3,56-3,43 (м, 1H), 3,16-2,91 (м, 2H), 2,26-2,02 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 0,92 (т, 1H).

Пример 20-P1, 20-P2

(R)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5,5а,9,11 а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тио фен-3-карбонитрил 20-P1

(S)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7а,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5,5а,9,11 а-пентаазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[Ь]тио фен-3-карбонитрил 20-P2





Стадия 1

Метил-2-ацетиамидо-4-бром-5-фторбензоат 20b

Метил-2-амино-4-бром-5-фторбензоат **20a** (4 г, 16,12 ммоль, Shanghai Bide) растворяли в уксусном ангидриде (20 мл) и полученный раствор оставляли на 1 ч при температуре 90°C для протекания реакции. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане. Раствор промывали насыщенным раствором карбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **20b** (6,5 г). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 289,9 [M+1].

Стадия 2

Метил-2-ацетиамидо-4-бром-5-фтор-3-нитробензоат 20c

Неочищенное соединение **20b** (6 г, 20,68 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (30 мл) и по каплям добавляли азотную кислоту (15 мл) при охлаждении на ледяной бане. Смесь оставляли для протекания реакции на 1 ч при поддержании температуры. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **20c** (1,5 г). Продукт использовали непосредственно на

следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 334,9 [M+1].

Стадия 3

Метил-2-амино-4-бром-5-фтор-3-нитробензоат 20d

5 Неочищенное соединение **20c** (3,2 г, 9,5 ммоль) растворяли в этаноле (32 мл) и добавляли соляную кислоту (32 мл). Смесь оставляли для протекания реакции на 3 ч при температуре 80°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили
10 над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **20d** (6,5 г). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 292,9 [M+1].

15

Стадия 4

Метил-2,3-диамино-4-бром-5-фторбензоат 20e

Неочищенное соединение **20d** (500 мг, 1,7 ммоль) растворяли в этаноле (25 мл) и воде (5 мл) и добавляли хлорид аммония (910 мг, 17,01 ммоль) и железный порошок (500 мг, 8,9 ммоль). Смесь оставляли для протекания реакции на 1 ч при
20 температуре 60°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя систему элюентов В, и получали указанное в заголовке соединение **20e** (400 мг, выход: 89,1%).

МС m/z (ESI): 262,9 [M+1].

25

Стадия 5

Метил-4-бром-5-фтор-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-7-карбоксилат 20f

Неочищенное соединение **20e** (600 мг, 2,28 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (6 мл) и добавляли нитрит натрия (188 мг, 2,72 ммоль). Смесь оставляли для протекания реакции на 30 мин. Реакционную смесь фильтровали,
30 осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением неочищенного продукта

– указанного в заголовке соединения **20f** (600 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 273,9 [M+1].

5 После этого получали указанные в заголовке соединения **20-P2** (6 мг, выход: 27,4%) и **20-P1** (5 мг, выход: 22,8%), используя схему синтеза Примера **1-P1** и **1-P2** и заменяя исходный материал на стадии 2, соединением **1b**, соединением **20f**.

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **20-P2** (6 мг, выход: 27,4%)

МС m/z (ESI): 519,2 [M+1].

10 Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,531 мин; чистота: 99% (колонка: HALO® 90 Å, C18, 2,7 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: вода (5 мМ ацетата аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,92-7,83 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,09 (ушир., 1H), 6,43 (д, 1H), 5,84 (ушир., 1H), 5,32-5,28 (м, 3H), 4,91 (ушир., 1H), 4,47 (ушир., 1H), 4,10 (ушир., 1H), 3,06 (ушир., 1H), 2,24 (ушир., 1H), 2,04 (ушир., 2H), 1,65 (ушир., 1H), 0,90 (т, 1H).

Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **20-P1** (5 мг, выход: 22,8%)

МС m/z (ESI): 519,2 [M+1].

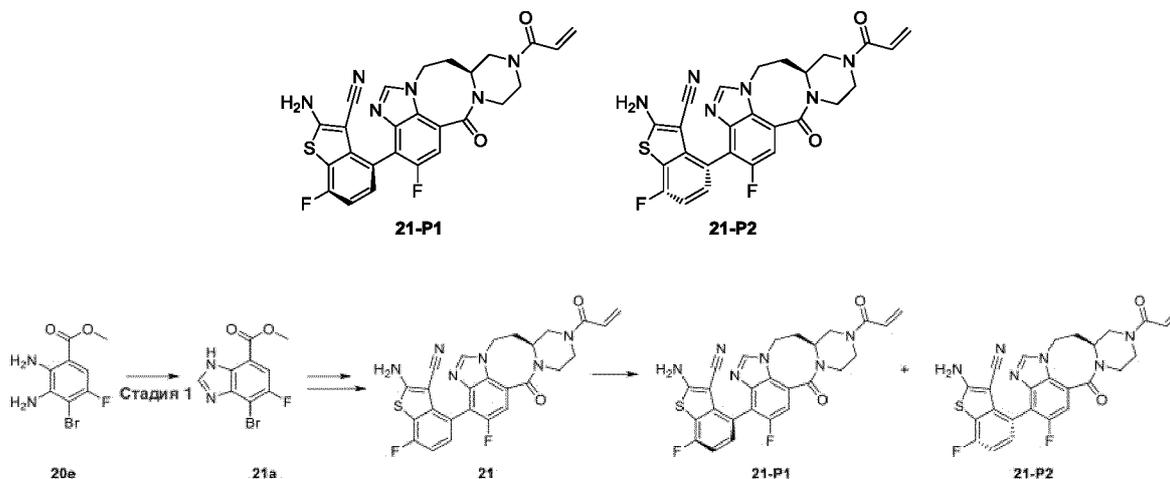
20 Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,545 мин; чистота: 99% (колонка: HALO® 90 Å, C18, 2,7 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: вода (5 мМ ацетата аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,85 (д, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,19-7,04 (м, 1H), 6,73-6,35 (м, 2H), 5,82 (ушир., 1H), 5,33-5,11 (м, 3H), 4,87 (ушир., 1H), 4,56-4,34 (м, 1H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,52-2,87 (м, 2H), 2,39 (ушир., 1H), 2,10-1,95 (м, 1H), 0,90 (т, 1H).

Пример 21-P1, 21-P2

(R)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5a,9,11a-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиофен-3-карбонитрил 21-P1

30 (S)-4-((S)-9-Акрилоил-2-фтор-12-оксо-7,7a,8,9,10,11-гексагидро-6H,12H-4,5a,9,11a-тетраазабензо[5,6]циклоокта[1,2,3-сd]инден-3-ил)-2-амино-7-фторбензо[b]тиоф

ен-3-карбонитрил 21-P2

5

Стадия 1**Метил-4-бром-5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат 21a**

Соединение **20e** (500 мг, 1,9 ммоль) растворяли в триэтилортоформате (5 мл) и добавляли п-толуолсульфовую кислоту (98,1 мг, 569,6 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, при этом выпадало большое количество твердого осадка. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и осушитель удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта – указанного в заголовке соединения **21a** (500 мг). Продукт использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 272,9 [M+1].

После этого получали указанные в заголовке соединения **21-P2** (3 мг, выход: 38,3%) и **21-P1** (2 мг, выход: 25,5%), используя схему синтеза Примера 1-P1 и 1-P2 и заменяя исходный материал на стадии 2, соединением **1b**, соединением **21a**.

Соединение с одной конфигурацией (меньшее время удерживания) **21-P2** (3 мг, выход: 38,3%)

МС m/z (ESI): 519,2 [M+1].

Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,455 мин; чистота: 99% (колонка: HALO® 90 Å, C18, 2,7 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: вода (5 мМ

ацетата аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,26 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,14 (т, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,18 (д, 1H), 6,05 (с, 2H), 5,74 (д, 1H), 4,58 (д, 2H), 4,24 (с, 1H), 3,92 (д, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,15 (с, 1H), 2,01 (с, 1H).

- 5 Соединение с одной конфигурацией (большее время удерживания) **21-P1** (2 мг, выход: 25,5%)

МС m/z (ESI): 519,2 [M+1].

- 10 Анализ методом ВЭЖХ: время удерживания: 1,465 мин; чистота: 99% (колонок: HALO® 90 Å, C18, 2,7 мкм, 3,0 × 30 мм; подвижная фаза: вода (5 мМ ацетата аммония), ацетонитрил; степень градиента: ацетонитрил 10% – 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,27 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,12 (т, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,18 (т, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,24 (д, 1H), 4,03-3,89 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,09-2,93 (м, 2H), 2,14 (с, 1H), 1,79 (с, 1H).

Оценка биологической активности

- 15 Настоящее изобретение будет дополнительно описано и пояснено со ссылкой на примеры испытаний. Однако представленные примеры испытаний не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример испытаний 1

Анализ пролиферации клеток H358

- 20 Измеряли ингибирующую активность соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток H358. Ниже представлено краткое описание методики проведения эксперимента.

- 25 Клетки H358 (ATCC, CRL-5807) культивировали в среде RPMI1640 (Hyclone, SH30809.01), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Corning, 35-076-CV) (т.е. в полной среде). В первый день проведения эксперимента клетки H358 в полной среде высевали в 96-луночный планшет при плотности 1200 клеток/лунку по 100 мкл суспензии клеток на 1 лунку и планшет инкубировали в течение ночи в инкубаторе для клеток при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. На второй день добавляли исследуемые соединения, приготовленные в полной среде и серийно разведенные,
- 30 из расчета 10 мкл/лунку. Конечные концентрации соединений представляли собой 9 точек концентрации, полученных путем 5-кратного серийного разведения, начиная с 10 мкМ. Ставили холостую пробу, содержащую 0,5% ДМСО. Планшет инкубировали в

течение 120 ч в инкубаторе для клеток при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. На 7-ой день 96-луночный планшет для клеток извлекали из инкубатора и добавляли набор для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, G7573) из расчета 50 мкл/лунку. После инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре измеряли сигналы люминесценции с помощью многофункционального устройства для считывания микропланшетов (PerkinElmer, EnVision® 2105). Значения IC₅₀ ингибирующей активности соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения Graphpad Prism.

Таблица 1

10 Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток H358

Соединение No.	IC ₅₀ (нМ)
1-P2	0,93
1-P1	11,98
2	10,49
4	13,36
6-P2	5,73
6-P1	9,75
7-P2	0,74
8-P2	0,84
9-P2	0,52
10	0,8
11-P2	0,32
11-P1	2,25
13-P2	11,44
15-P2	4,21
15-P1	41,59
16-P2	8,00
17-P2	1,87
18-P2	9,57
19-P2	5,65
20-P2	7,90
20-P1	4,94

Заключение: Соединения по настоящему изобретению оказывают

ингибирующее действие на пролиферацию клеток H358.

Пример испытаний 2

Анализ ингибирования фосфорилирования ERK в клетках H358

Измеряли ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на фосфорилирование ERK в клетках H358. Ниже представлено краткое описание методики проведения эксперимента:

Клетки H358 (ATCC, CRL-5807) культивировали в среде RPMI1640 (Hyclone, SH30809.01), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Corning, 35-076-CV) (т.е. в полной среде). В первый день проведения эксперимента клетки H358 в полной среде высевали в 96-луночный планшет при плотности 25000 клеток/лунку по 190 мкл суспензии клеток в 1 лунку и планшет инкубировали в течение ночи в инкубаторе для клеток при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. На второй день добавляли исследуемые соединения, приготовленные в полной среде и серийно разведенные, из расчета 10 мкл/лунку. Конечные концентрации соединений представляли собой 9 точек концентрации, полученных путем 6-кратного серийного разведения, начиная с 10 мкМ. Ставили холостую пробу, содержащую 0,5% ДМСО. Планшет инкубировали в течение 3 ч в инкубаторе для клеток при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. Через 3 ч 96-луночный планшет для культивирования клеток извлекали из инкубатора и культуральную среду отбирали пипеткой. Добавляли PBS (англ. Phosphate Buffered Saline – фосфатно-солевой буферный раствор) (Shanghai BasalMedia Technologies Co., Ltd., B320) из расчета 200 мкл/лунку для однократной промывки. PBS отбирали пипеткой и добавляли лизирующий буфер (Cisbio, 64KL1FDF), содержащий блокирующий агент (Cisbio, 64KB1AAC), из расчета 50 мкл/лунку. Для лизирования клеток планшет инкубировали на шейкере в течение 30 мин при комнатной температуре. После лизиса лизаты тщательно перемешивали пипетированием и переносили по 16 мкл лизата из каждой лунки в два 96-луночных планшета для анализа HTRF (англ. Homogenous Time-resolved Fluorescence – гомогенная флуоресценция с временным разрешением) (Cisbio, 66PL96100). Затем в каждый из планшетов добавляли по 4 мкл предварительно смешанного раствора антител к фосфо-ERK1/2 (Cisbio, 64AERPEG) или по 4 мкл предварительно смешанного раствора антител к общей ERK1/2 (Cisbio, 64NRKPEG). Планшеты плотно закрывали пленкой для заклеивания планшетов, центрифугировали в течение 1 мин на центрифуге для микропланшетов и инкубировали в течение ночи при комнатной температуре в темноте. На 3-й день измеряли значения

флуоресценции при длине волны возбуждения 337 нм и длинах волн излучения 665 нм и 620 нм с помощью многофункционального устройства для считывания микропланшетов PHERAstar (BMG Labtech, PHERAstar FS). Значения IC_{50} ингибирующей активности соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения Graphpad Prism на основе концентрации соединения и соотношения pERK/общая ERK.

Таблица 2

Ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на фосфорилирование ERK в клетках H358

Соединение No.	IC_{50} (нМ)
1-P2	0,07
1-P1	1,33
2	0,28
3	23,74
4	1,16
5	36,21
6-P2	0,35
6-P1	1,45
7-P2	0,13
8-P2	0,16
9-P2	0,06
9-P1	32,55
10	0,15
11-P2	0,09
11-P1	7,67
12-P2	11,32
13-P2	0,76
14	1,35
15-P2	3,94
15-P1	19,71
16-P2	1,06
17-P2	2,0
18-P2	1,09
19-P2	0,97

20-P2	0,88
20-P1	3,67

Закключение: Соединения по настоящему изобретению оказывают ингибирующее действие на фосфорилирование ERK в клетках H358.

Пример испытаний 3

Анализ пролиферации клеток MIA PaCa-2

5 Измеряли ингибирующую активность соединений по настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток MIA PaCa-2. Ниже представлено краткое описание методики проведения эксперимента.

Клетки MIA PaCa-2 (ATCC, CRL-1420) культивировали в среде DMEM/HIGH GLUCOSE (англ. DMEM/HIGH GLUCOSE, Dulbecco modified Eagle's medium – модифицированная по способу Дульбекко среда Игла с высоким содержанием глюкозы) (GE, SH30243.01), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Corning, 35-076-CV) и 2,5% лошадиной сыворотки (Beyotime Biological Tech., C0262) (т.е. в полной среде). В первый день проведения эксперимента клетки MIA PaCa-2 в полной среде высевали в 96-луночный планшет при плотности 500 клеток/лунку по 90 мкл суспензии клеток на 1 лунку и планшет инкубировали в течение ночи в инкубаторе для клеток при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. На второй день добавляли исследуемые соединения, приготовленные в полной среде и серийно разведенные, из расчета 10 мкл/лунку. Конечные концентрации соединений представляли собой 9 точек концентрации, полученных путем 5-кратного серийного разведения, начиная с 10 мкМ. Ставили холостую пробу, содержащую 0,5% ДМСО. Планшет инкубировали в течение 72 ч в инкубаторе для клеток при температуре 37°C в присутствии 5% CO₂. На 5-й день 96-луночный планшет для клеток извлекали из инкубатора и добавляли набор для люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, G7573) из расчета 50 мкл/лунку. После инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре измеряли сигналы люминесценции с помощью многофункционального устройства для считывания микропланшетов (PerkinElmer, EnVision2015). Значения IC₅₀ ингибирующей активности соединений рассчитывали с использованием программного обеспечения Graphpad Prism.

Таблица 3

30 Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению в отношении

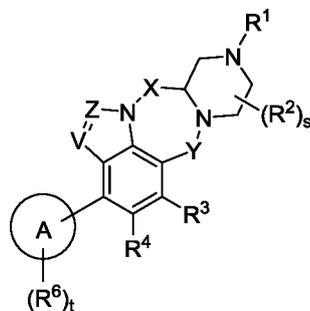
пролиферации клеток MIA PaCa-2

Соединение No.	IC ₅₀ (нМ)
1-P2	0,40
1-P1	2,79
2	5,87
4	11,15
6-P2	5,39
6-P1	13,87
7-P2	0,28
8-P2	0,19
9-P2	0,37
10	0,94
11-P2	0,46
11-P1	2,71
12-P2	35,29
13-P2	20,54
14	39,58
15-P2	7,75
15-P1	56,84
16-P2	4,56
17-P2	1,88
18-P2	9,16
19-P2	4,90
20-P2	1,21
20-P1	1,66

Заключение: Соединения по настоящему изобретению оказывают ингибирующее действие на пролиферацию клеток MIA PaCa-2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IM)

где:

X представляет собой $C(R^aR^b)$ или $C(R^aR^b)-C(R^cR^d)$;

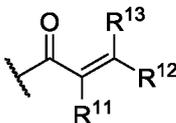
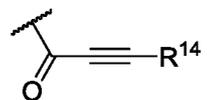
Y представляет собой $C(O)$ или CH_2 ;

Z представляет собой CR^{5a} или N;

V представляет собой CR^5 или N;

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^a , R^b , R^c и R^d в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, алкинила, гидроксип и циано;

R^1 выбран из группы, состоящей из циано,  и  ;

каждый R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкокси, гидроксип и амина, где каждый из указанных алкила и алкокси независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, амина и гидроксип;

R^3 , R^4 , R^5 и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано,

алкила, алкенила, алкинила, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(O)R^8$, $-OR^8$, $-S(O)_pR^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^{7c}R^{7d}$, $-OR^{8a}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый R^6 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, алкила, алкенила, алкинила, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)NR^{9a}R^{9b}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_pR^{10}$, $-S(O)_pNR^{9a}R^{9b}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, $-NR^{9c}R^{9d}$, $-OR^{10a}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, $-NR^{15a}R^{15b}$, $-OR^{16}$, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, циано, $-NR^{15c}R^{15d}$, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^8 , R^{8a} , R^{10} , R^{10a} и R^{16} в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, оксо, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^{17a}R^{17b}$, гидрокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{15a} , R^{15b} , R^{15c} , R^{15d} , R^{17a} и R^{17b} в каждом случае являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо необязательно

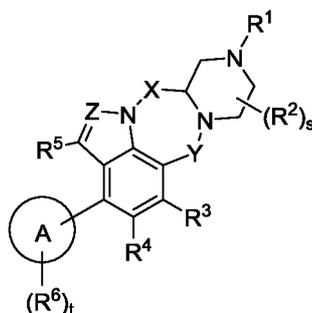
заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

t равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; а

p равно 0, 1 или 2.

2. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющее собой соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль:



(I)

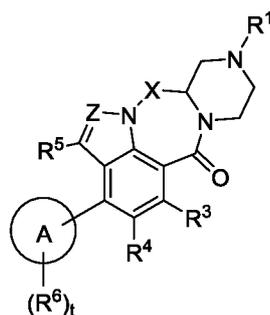
где:

кольцо A, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, s и t являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где Y представляет собой C(O).

4. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 3, где s равно 0 или 1.

5. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 4, представляющее собой соединение, представленное общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемую соль:



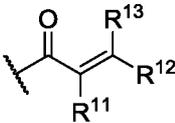
(II)

где:

кольцо A, X, Z, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и t являются такими, как определено в п. 1.

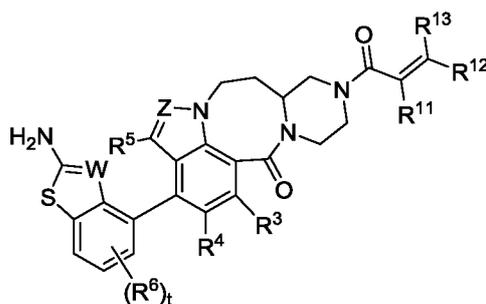
6. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 5, где кольцо A представляет собой 8–10-членный бициклический гетероарил, содержащий в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы.

7. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 6, где R¹ представляет

собой , где R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено в п. 1.

8. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 7, где X представляет собой CH₂ или CH₂-CH₂; предпочтительно, X представляет собой CH₂-CH₂.

9. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 8, представляющее собой соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемую соль:



(III)

где:

W представляет собой C(CN) или N;

t равно 0, 1, 2 или 3;

Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹² и R¹³ являются такими, как определено в п. 1.

10. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 9, где R³, R⁴, R⁵ и R^{5a} являются одинаковыми или различными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила.

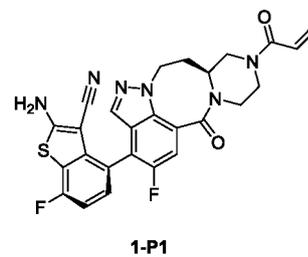
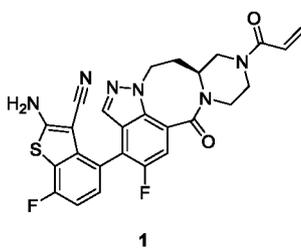
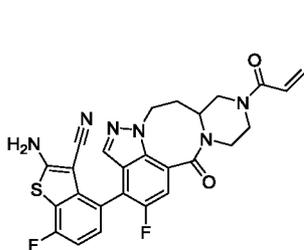
11. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 10, где каждый R⁶ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, -NH₂, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, а t равно 0, 1, 2 или 3.

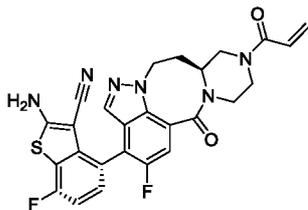
12. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 11, где R¹¹ представляет собой атом водорода или галоген.

13. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 12, где R¹² представляет собой атом водорода.

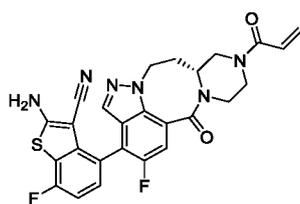
14. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 13, где R¹³ представляет собой атом водорода.

15. Соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 – 14, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

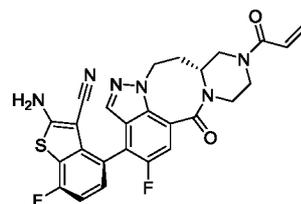




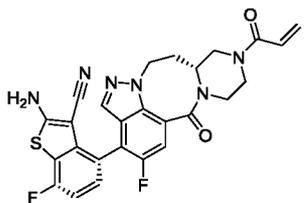
1-P2



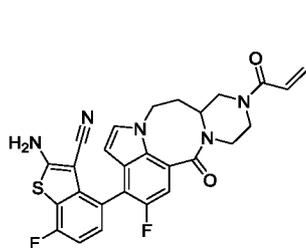
12



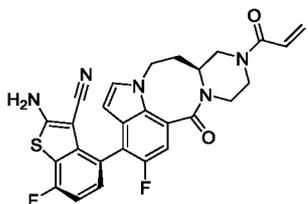
12-P1



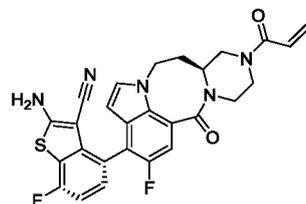
12-P2



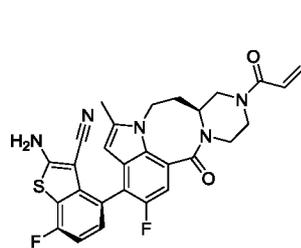
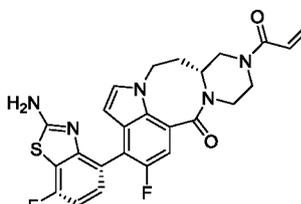
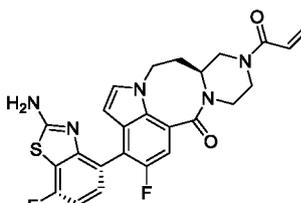
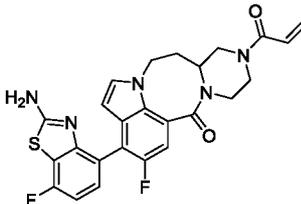
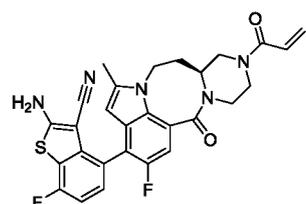
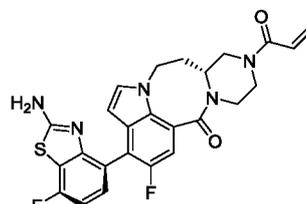
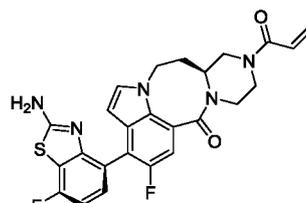
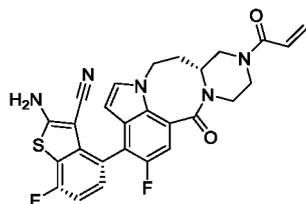
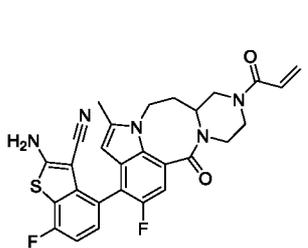
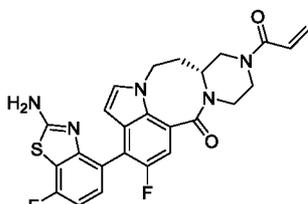
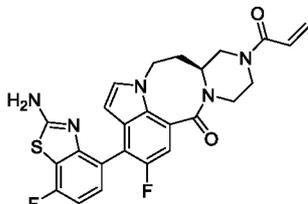
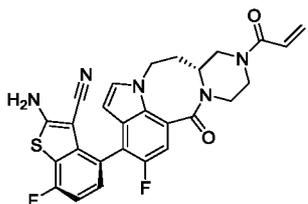
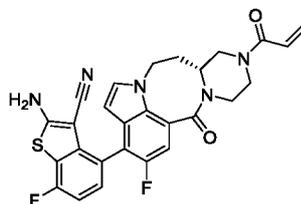
2

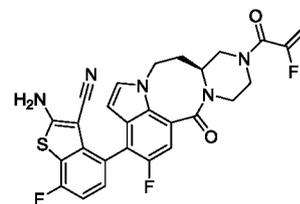
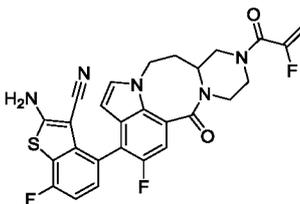
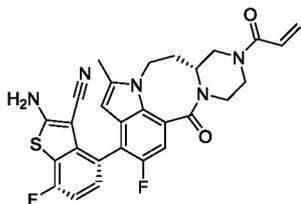
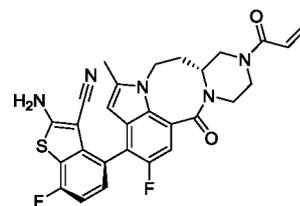
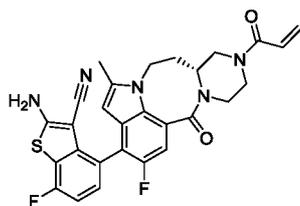
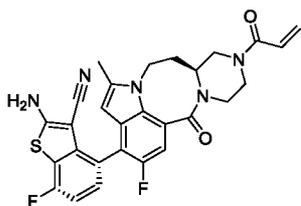


3

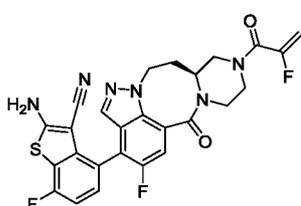
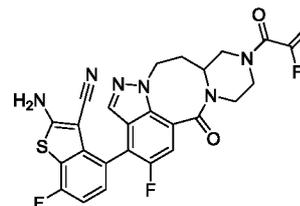
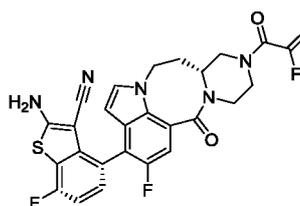
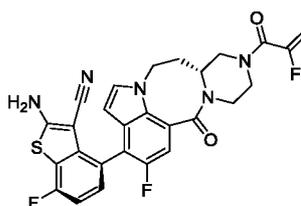
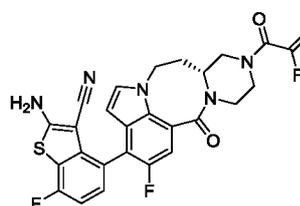
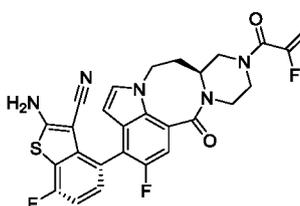
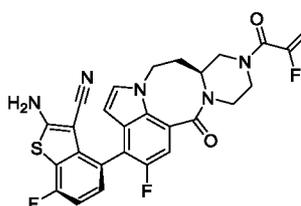


4

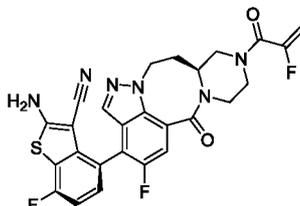




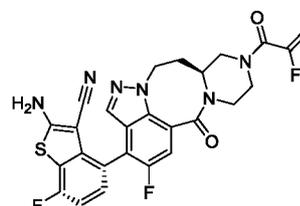
5



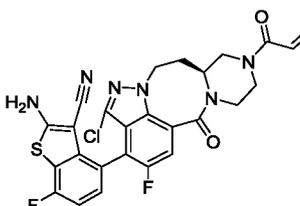
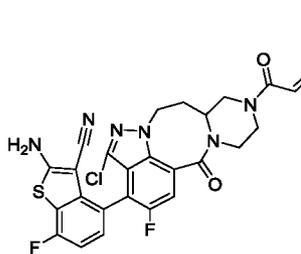
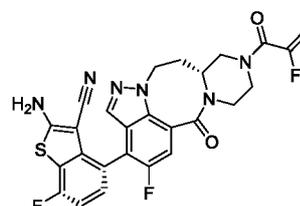
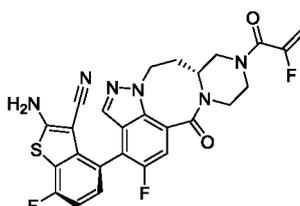
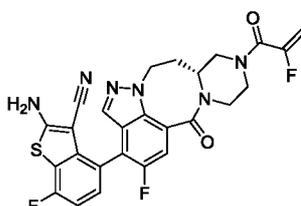
6



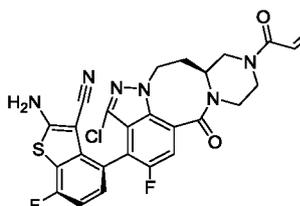
6-P1



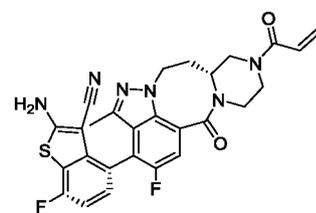
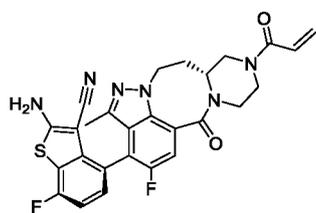
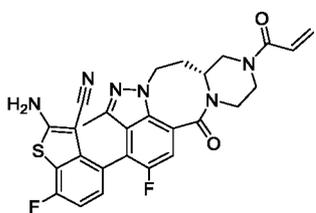
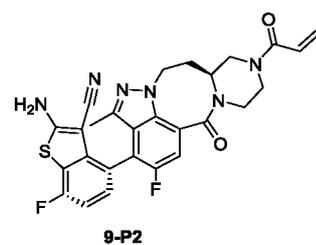
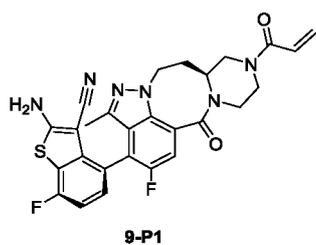
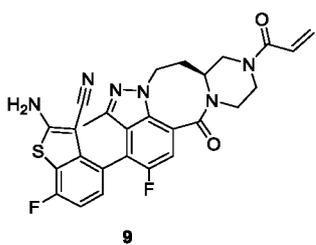
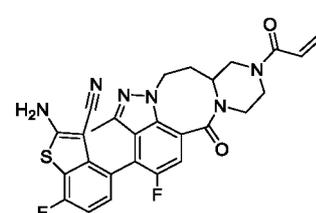
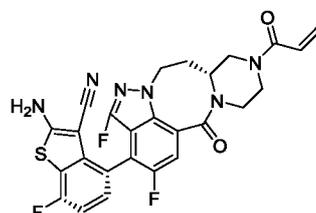
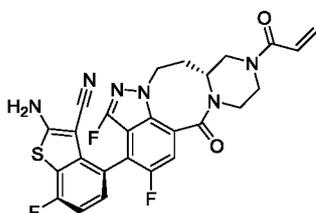
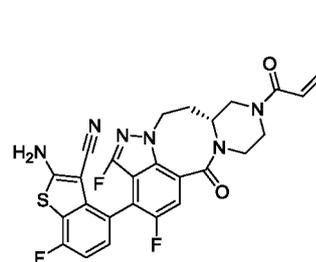
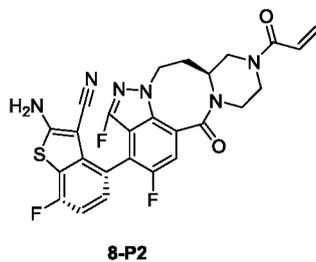
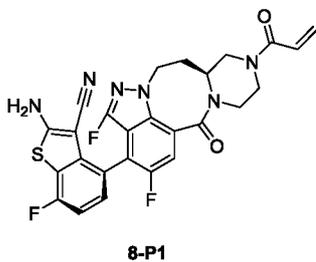
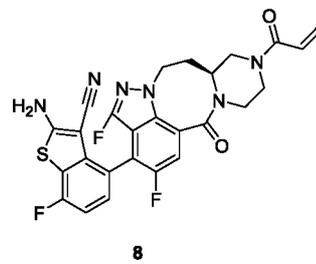
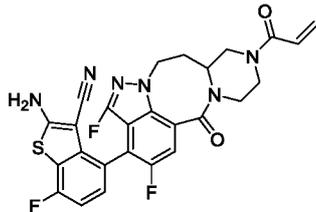
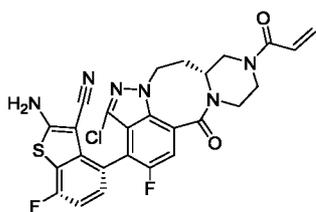
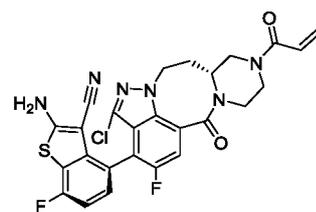
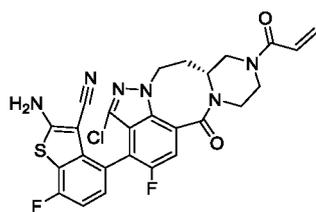
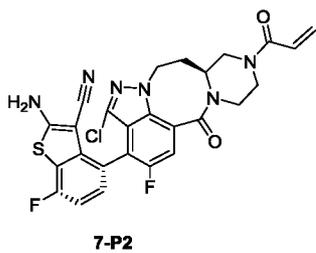
6-P2

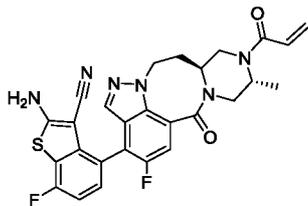
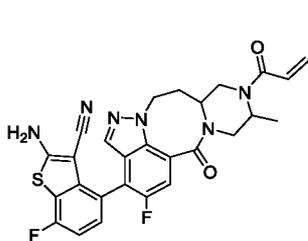


7

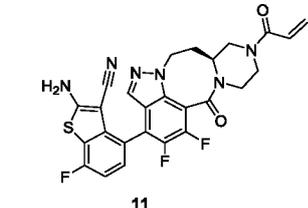
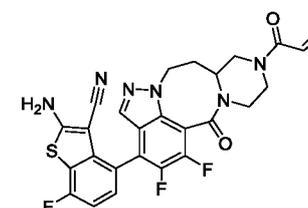
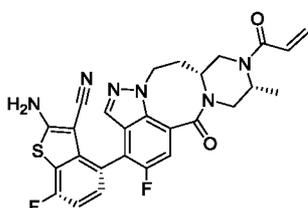
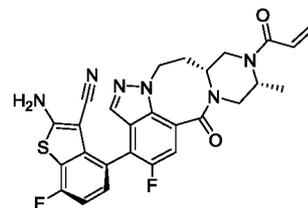
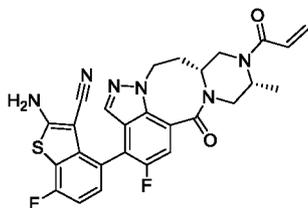
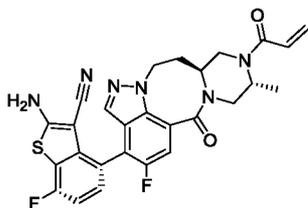
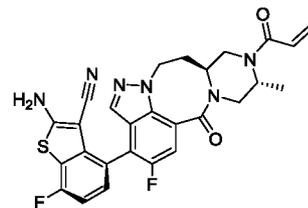


7-P1

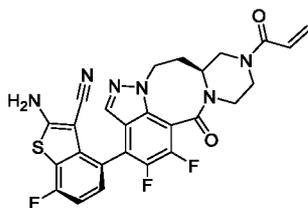




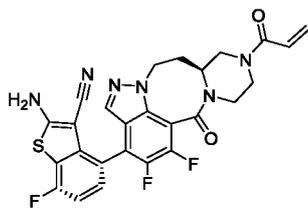
10



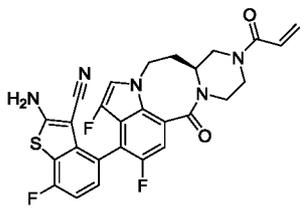
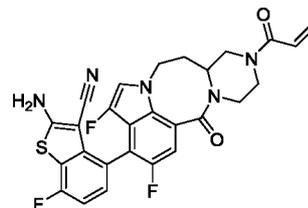
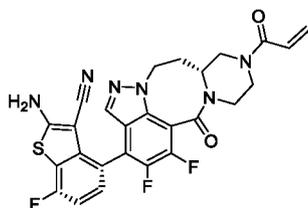
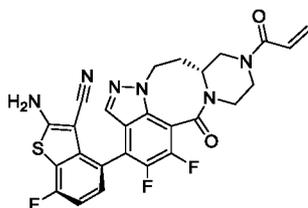
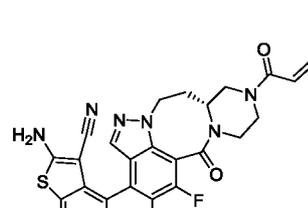
11



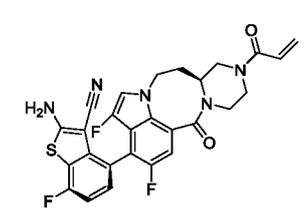
11-P1



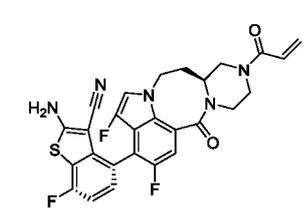
11-P2



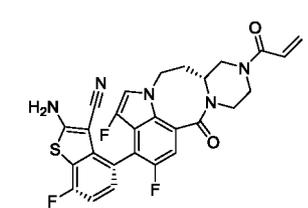
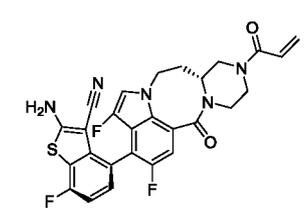
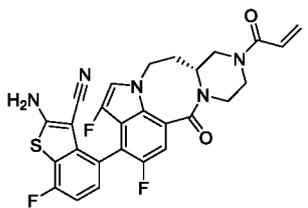
13

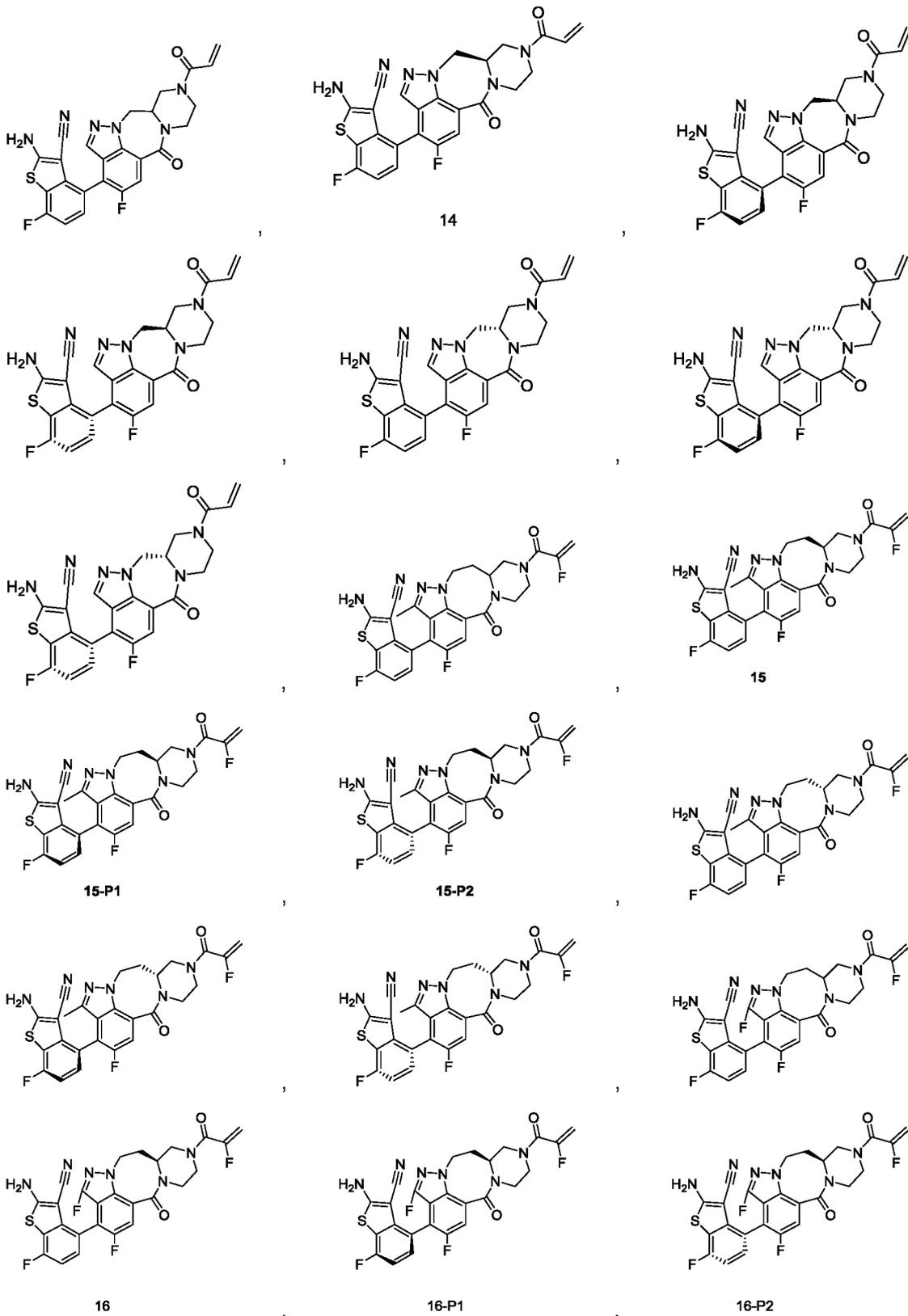


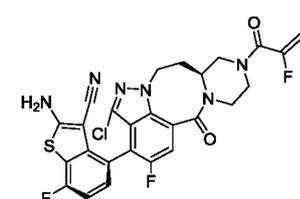
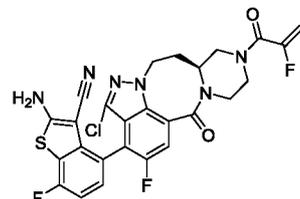
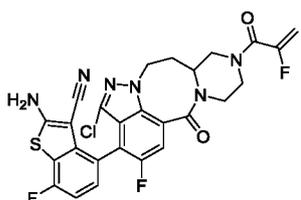
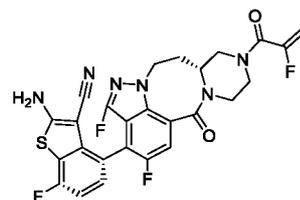
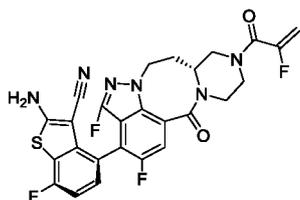
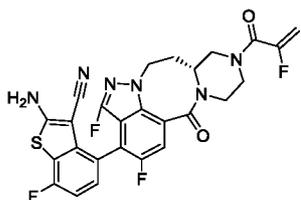
13-P1



13-P2

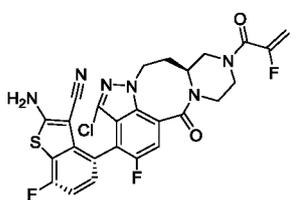




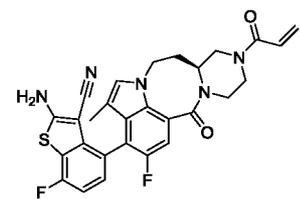
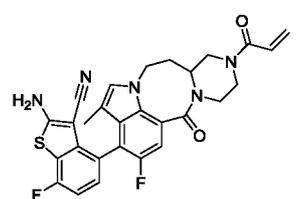
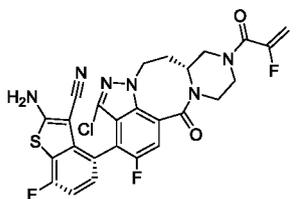
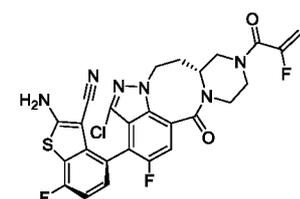
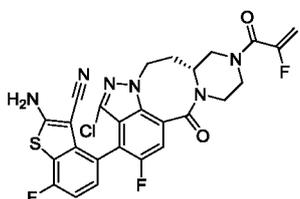


17

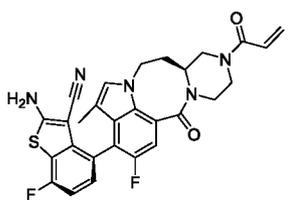
17-P1



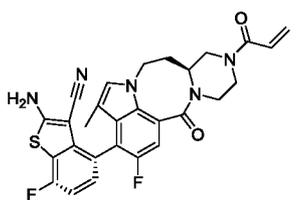
17-P2



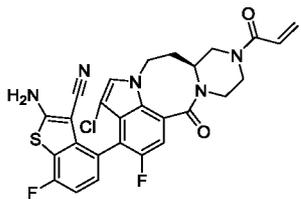
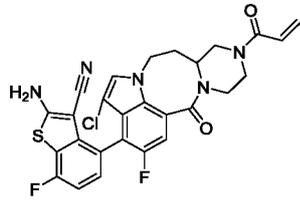
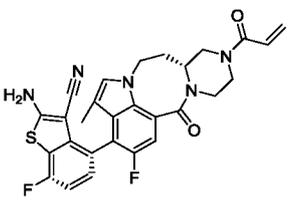
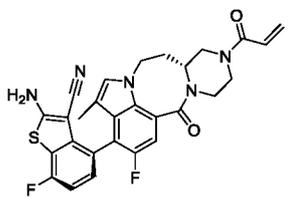
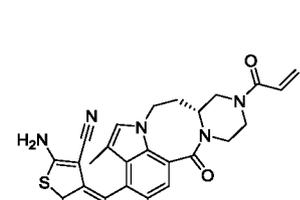
18



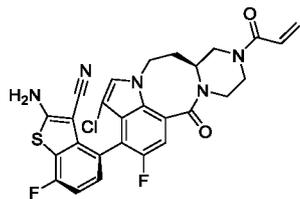
18-P1



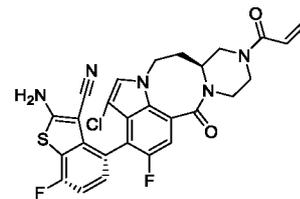
18-P2



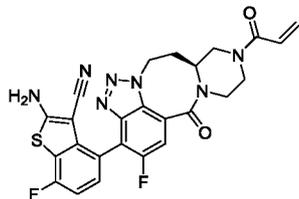
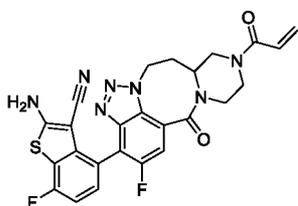
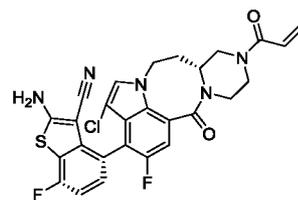
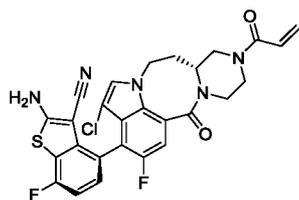
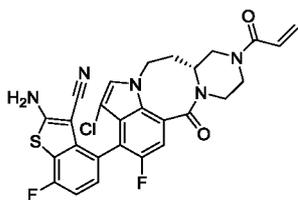
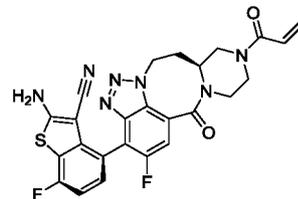
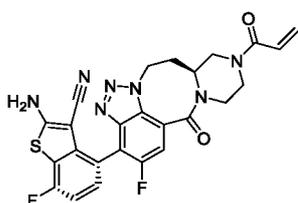
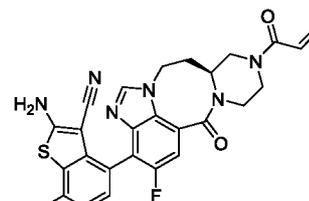
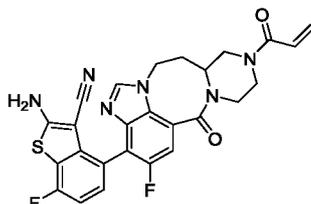
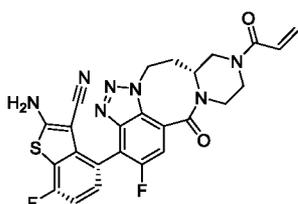
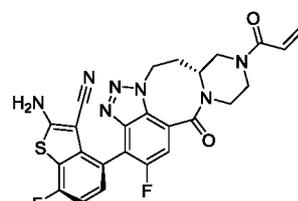
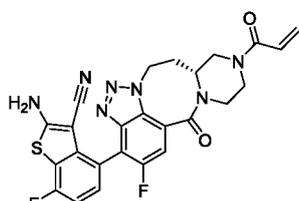
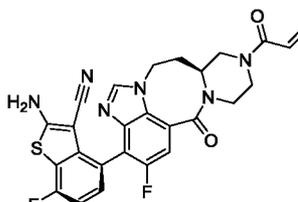
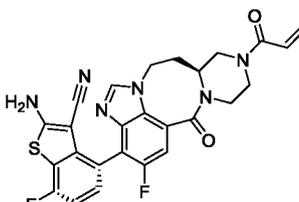
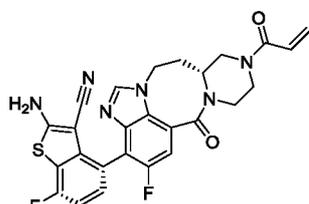
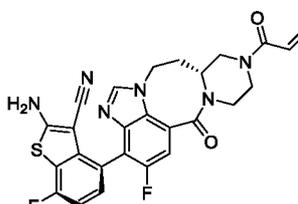
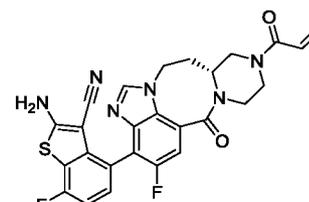
19



19-P1

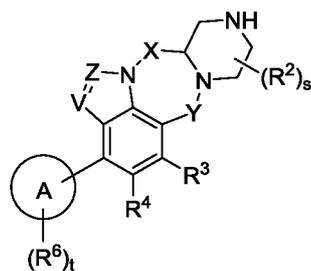


19-P2

**20****20-P1****20-P2****21****21-P1****21-P2**

И

16. Соединение, представленное общей формулой (IМа), или его соль:

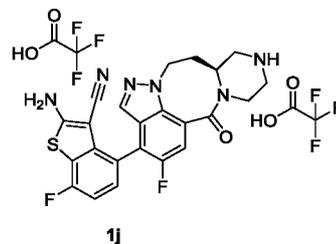
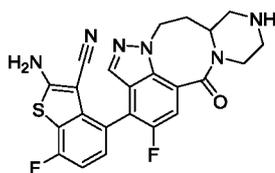
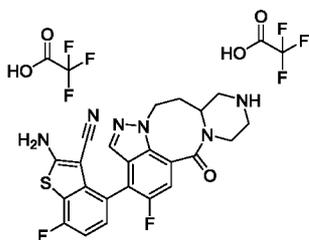


(IMa)

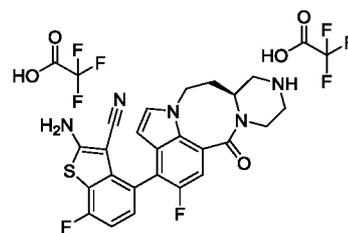
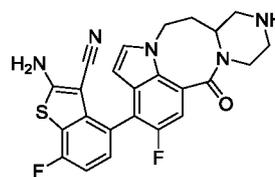
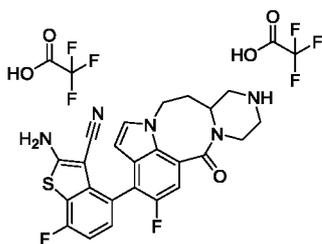
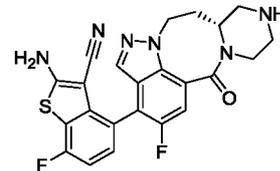
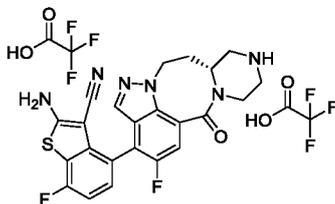
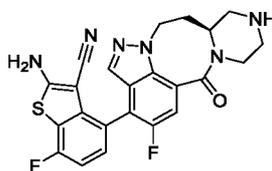
где:

кольцо A, V, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁶, s и t являются такими, как определено в п. 1.

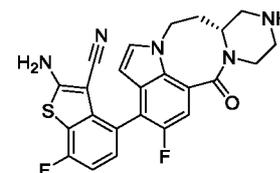
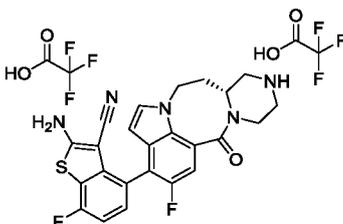
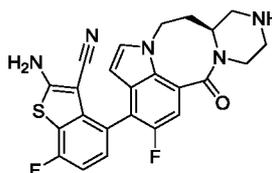
17. Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

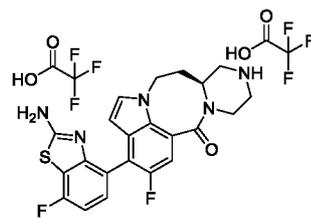
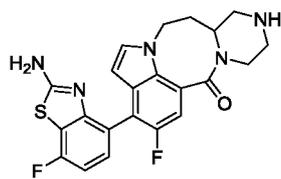
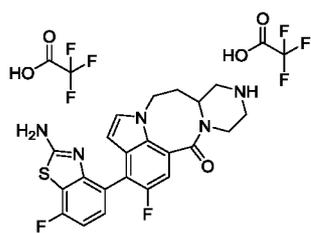


1j

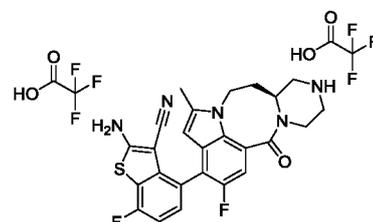
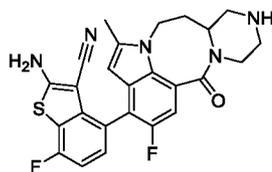
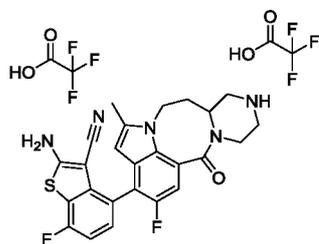
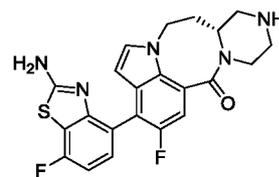
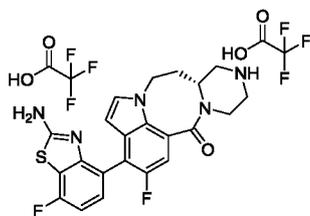
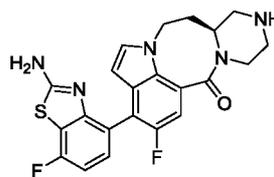


2f

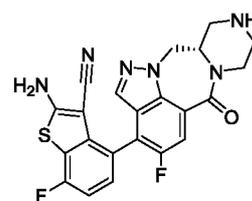
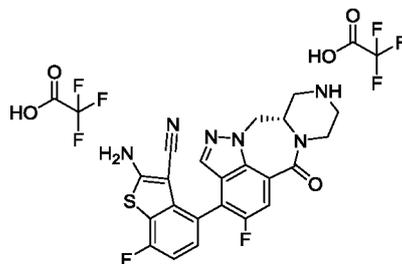
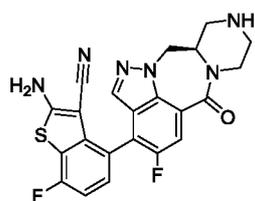
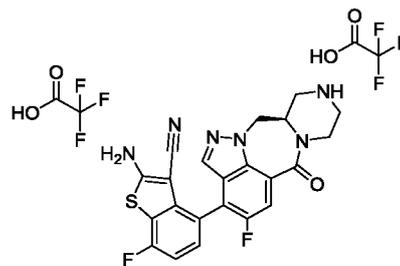
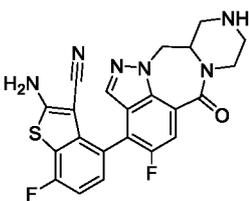
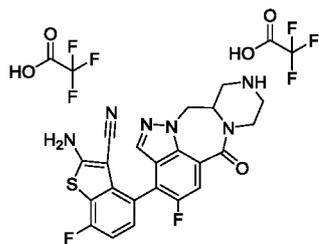
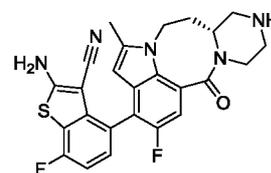
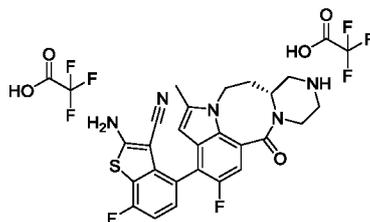
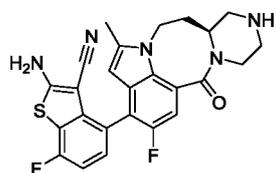


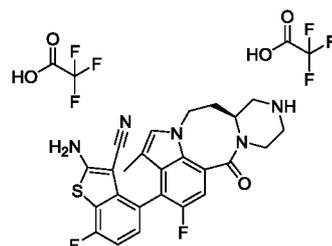
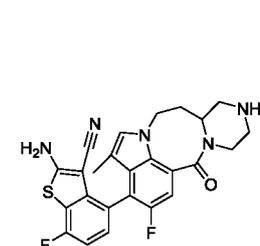
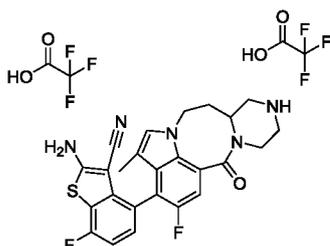
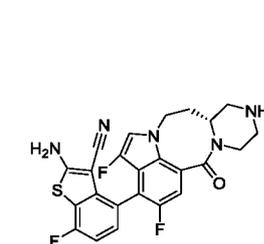
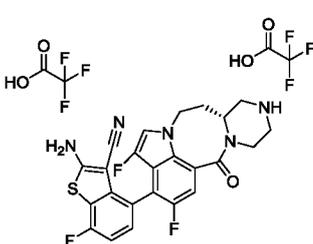
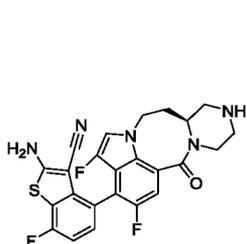
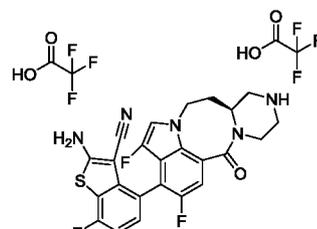
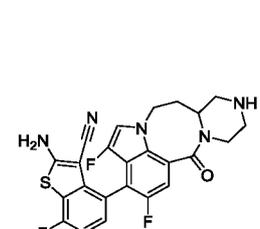
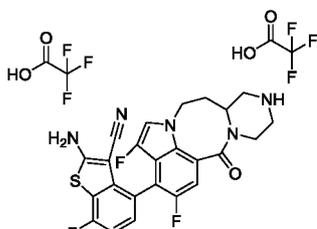
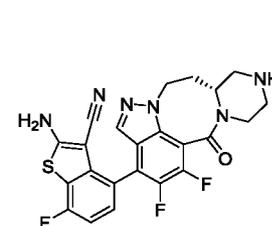
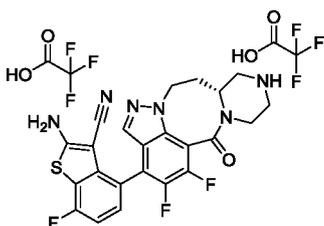
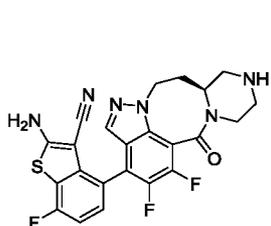
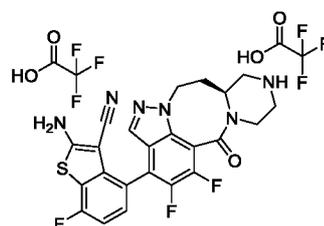
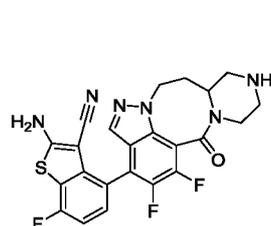
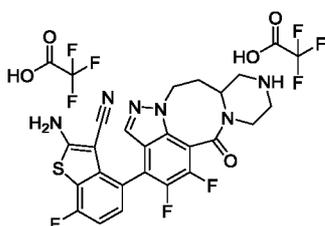
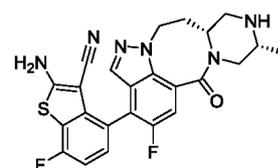
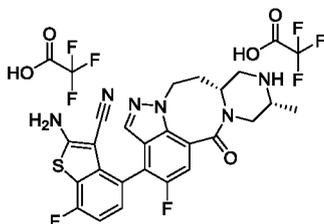
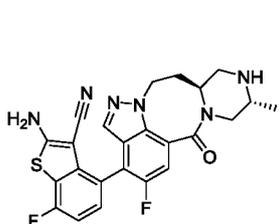
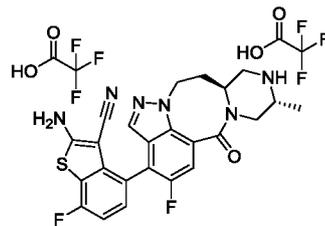
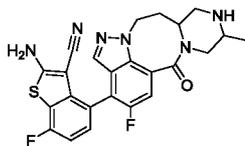
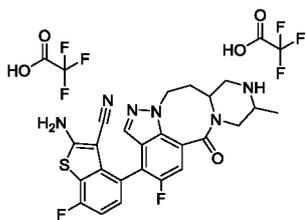


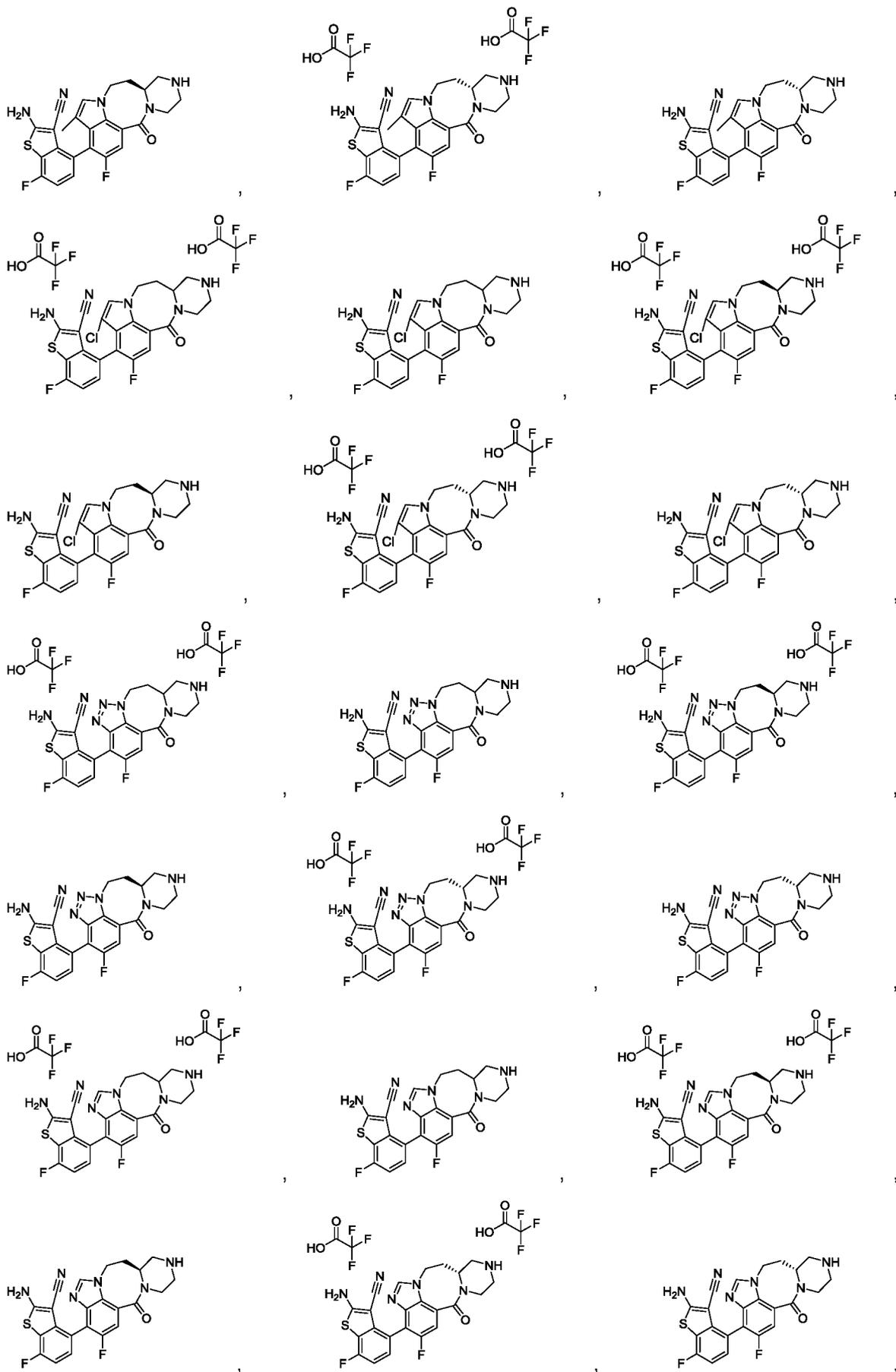
3c

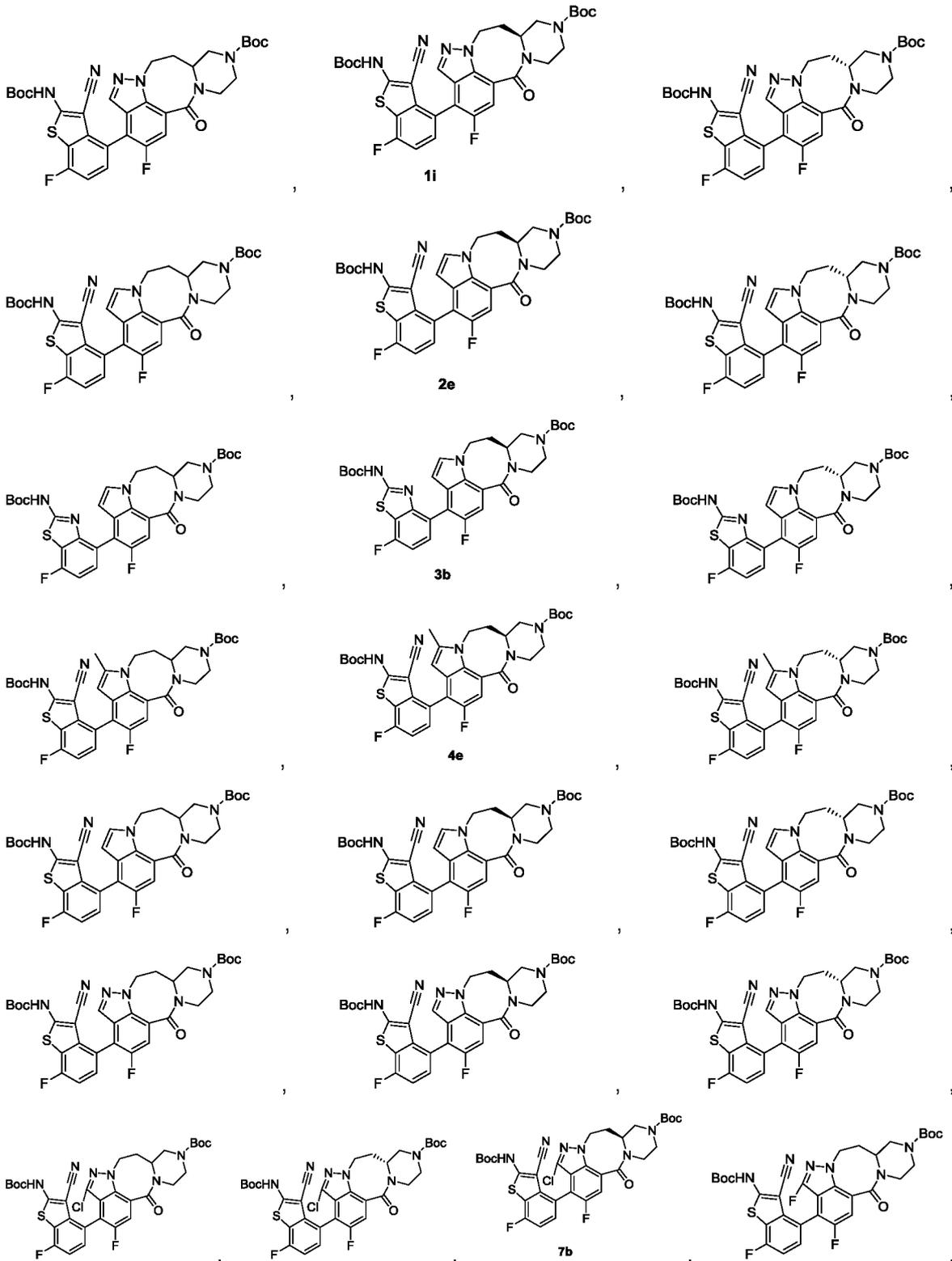


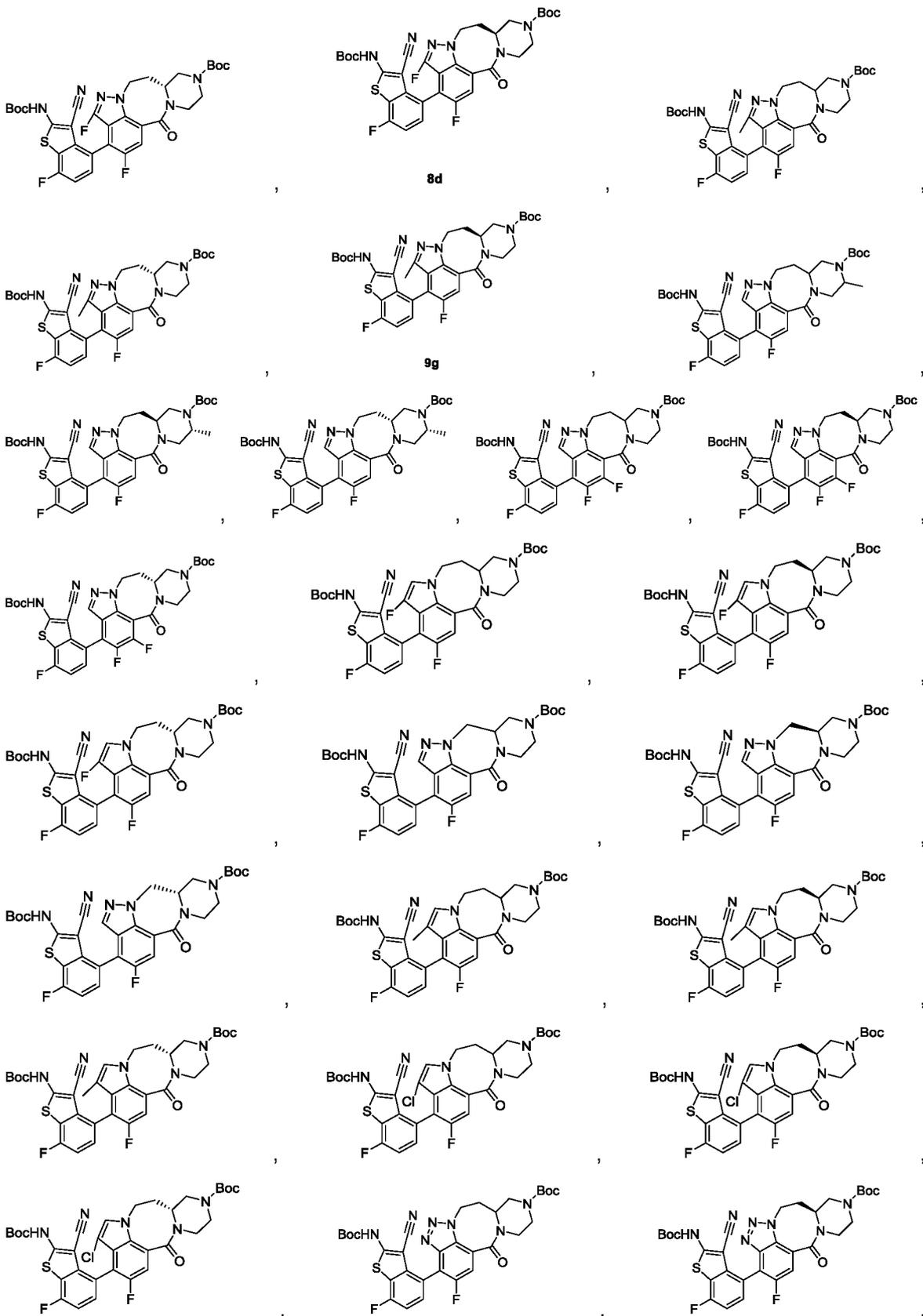
4f

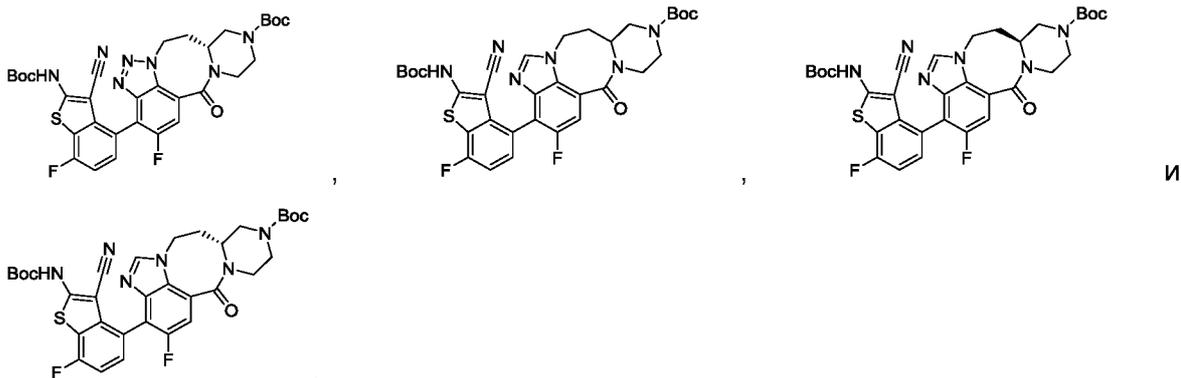




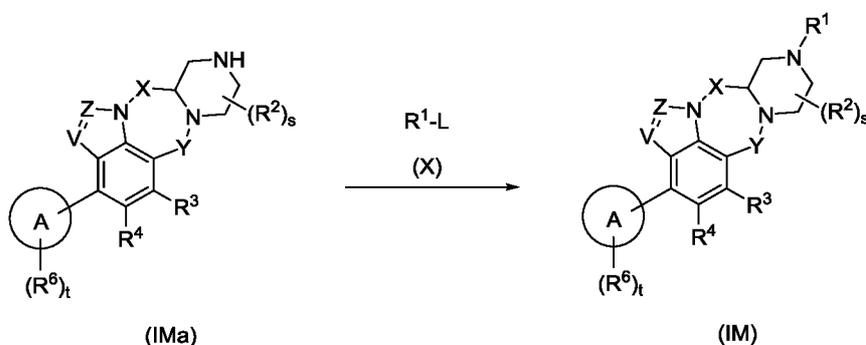








18. Способ получения соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



проведение реакции соединения, представленного общей формулой (IMa), или его соли с соединением общей формулы (X) или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

L представляет собой галоген; предпочтительно, L представляет собой Cl;



кольцо A, V, X, Y, Z, R², R³, R⁴, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, s и t являются такими, как определено в п. 1.

19. Фармацевтическая композиция, где указанная фармацевтическая композиция содержит соединение, представленное общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1 – 15 и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

20. Применение соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1 – 15, или фармацевтической композиции по п. 19 для получения лекарственного средства для ингибирования KRAS G12C.

21. Применение соединения, представленного общей формулой (IM), или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1 – 15, или фармацевтической композиции по п. 19 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения опухоли.

22. Применение по п. 21, где опухоль представляет собой рак; предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака пищевода, рака эндометрия, рака яичника, холангиокарциномы, рака толстой и прямой кишки, рака печени, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака желудка, уротелиального рака, рака яичка, лейкоза, рака кожи, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака почки, рака носоглотки, рака костей, лимфомы, меланомы, саркомы, периферической нейроэпителиомы, глиомы, опухоли мозга и миеломы; более предпочтительно, рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака пищевода, рака эндометрия, рака яичника, холангиокарциномы и рака толстой и прямой кишки.