

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491259** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2024.07.08(22) Дата подачи заявки
2022.05.23

(51) Int. Cl. **C07D 403/02** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**(31) **202110567504.1; 202111153102.3;
202210017287.3**(32) **2021.05.24; 2021.09.29; 2022.01.07**(33) **CN**(86) **PCT/CN2022/094364**(87) **WO 2022/247770 2022.12.01**

(71) Заявитель:

**ШАНХАЙ ИНЛИ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД (CN)**

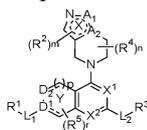
(72) Изобретатель:

**Сюй Цзушэнг, Лоу Янтун, Шэнь
Цзянь, Се Теган, Сунь Цинжуй, Чэнь
Ли, Цэн Кунь, Цзинь Синь (CN)**

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыты азотсодержащее гетероциклическое соединение, способ его получения и его применение. В настоящем изобретении представлены азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе, и ожидается, что азотсодержащее гетероциклическое соединение обеспечивает лечение и/или предупреждение различных связанных с RAS заболеваний.

**A1****202491259****202491259****A1**

P982120896EB

АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая 202110567504.1, поданной 24 мая 2021 года, заявки на патент Китая 202111153102.3, поданной 29 сентября 2021 года, и заявки на патент Китая 202210017287.3, поданной 7 января 2022 года. Содержания вышеуказанных заявок на патент Китая включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к азотсодержащему гетероциклическому соединению, способу его получения и его применению.

Уровень техники

[0003] Ras (вирусный онкоген саркомы крысы) был впервые обнаружен в саркоме крысы. В семействе генов Ras у млекопитающих существует три представителя, а именно H-ras (HRAS), K-ras (KRAS) и N-ras (NRAS), где четвертый экзон K-ras предусматривает варианты А и В. Ген Ras широко встречается у различных эукариотов, таких как млекопитающие, плодовые мушки, грибы, нематоды и дрожжи и экспрессируется на различных уровнях в разных тканях, при этом H-Ras в основном экспрессируется в коже и скелетных мышцах, K-Ras в основном экспрессируется в толстой кишке и вилочковой железе, а N-Ras экспрессируется на высоком уровне в семенниках. Белок RAS регулирует и контролирует передачу сигнала посредством переключения связывания с GTP/GDP в качестве молекулярного переключателя при передаче сигнала клеткой, тем самым

регулируя жизненные процессы, такие как пролиферация, дифференциация, старение и апоптоз клеток.

[0004] Мутировавшие формы RAS тесно ассоциированы с возникновением и развитием опухолей у человека и присутствуют в приблизительно 30% опухолей человека. Мутация KRAS является наиболее распространенной и составляет примерно 85% случаев, а на NRAS и HRAS приходится 12% и 3% соответственно. Мутация KRAS в основном встречается при раке поджелудочной железы, колоректальном раке и раке легкого, мутация NRAS распространена при меланоме и остром миелогенном лейкозе, а мутация HRAS распространена при раке мочевого пузыря и раке головы и шеи. Мутация протоонкогена Ras в основном представлена точечной мутацией. Было обнаружено более 150 разных точечных мутаций Ras, при этом наиболее распространены мутации в положениях 12 и 13 глицина и положении 61 глутамина.

[0005] В течение десятилетий были приложены усилия для разработки низкомолекулярных ингибиторов, нацеливающихся на RAS. Ученые надеялись разработать конкурентные ингибиторы GTP, которые действуют непосредственно на белок RAS. Однако, это не имело успеха из-за сильной аффинности между GTP и RAS (на уровне пмоль/л), высокой концентрации GTP в клетках (0,5 мМ), отсутствия связывающего кармана в структуре белка RAS, который облегчает связывание малых молекул, и т. п. За последние годы были сделаны некоторые продвижения в разработке лекарственных средств с применением аллостерического сайта мутантной формы K-Ras G12C. В 2013 г. команда исследователей сообщила об открытии низкомолекулярных ингибиторов K-Ras G12C (*Nature*, 2013, 503, 548-551). Они идентифицировали новый связывающий карман, расположенный ниже участка молекулярного переключателя II у

мутантного варианта K-Ras G12C. Эти ингибиторы связываются с аллостерическим карманом и ковалентно связываются с находящимся поблизости Cys12, тем самым обеспечивая селективное ингибирование активации K-Ras G12C. Другие исследователи сообщили об ингибиторах KRAS с клеточной активностью (*Science*, 2016, 351, 604-608). Соединение AMG510 от Amgen, изученное в клиническом испытании, которое началось в 2018 г., является первым попавшим на этап клинического исследования низкомолекулярным ингибитором, непосредственно нацеливающимся на KRAS, и получило ускоренное разрешение на продажу от U.S. FDA в мае 2021 г.

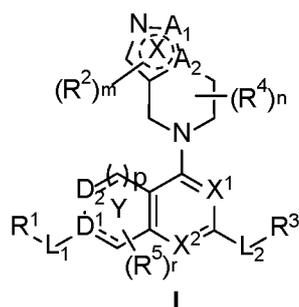
[0006] В заключение следует отметить, что после десятилетий упорных усилий понимание Ras было постепенно улучшено, но до сих пор на рынке было представлено только одно лекарственное средство для мутации KRAS G12C, и, в частности, нет эффективного лечения для других различных мутаций. Поиск соединений с лучшими ингибирующими эффектами в отношении Ras остается горячей и сложной областью для изучения в разработке новых лекарственных средств.

Содержание изобретения

[0007] Технической проблемой, подлежащей решению с помощью настоящего изобретения, является недостаток эффективных лекарственных средств, служащих в качестве ингибиторов RAS, для клинического лечения в предшествующем уровне техники. Следовательно, в настоящем изобретении предусмотрены азотсодержащее гетероциклическое соединение, способ его получения и его применение, а также ожидается, что азотсодержащее гетероциклическое соединение будет обеспечивать лечение и/или предупреждение различных связанных с RAS заболеваний.

[0008] В настоящем изобретении вышеуказанная проблема решена посредством следующих технических схем.

[0009] В настоящем изобретении предусмотрены азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



[0010] где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;

[0011]  представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A₁ представляет собой CH, O или N; A₂ представляет собой C или N;

[0012] m равняется 0, 1 или 2;

[0013] R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R²⁻¹, галоген, -OR^{2a}, -C(=O)R^{2b}, -NR^{2c1}R^{2c2}, -C(=O)OR^{2d}, -C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}, C₃₋₁₀циклоалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R²⁻², “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R²⁻³, C₆₋₂₀арил, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R²⁻⁴, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4

гетероатома, выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R²⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0014] R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³, R²⁻⁴ и R²⁻⁵ независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкил-O-, -C(=O)R³¹, -NR³²R³³, -C(=O)OR³⁴ или -C(=O)NR³⁵R³⁶;

[0015] R^{2a}, R^{2b}, R^{2c1}, R^{2c2}, R^{2d}, R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0016] R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ и R³⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

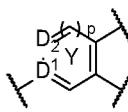
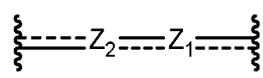
[0017] n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0018] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, C₁₋₆алкил-O-, O=, -C(=O)OR^{4a} или -C(=O)NR^{4b}R^{4c}; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R⁴ соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N;

[0019] R⁴⁻¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, -NR⁴ⁱR^{4j}, -C(=O)OR^{4d} или -C(=O)NR^{4e}R^{4f};

[0020] R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R⁴ⁱ и R^{4j} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0021] p равняется 0 или 1;

[0022]  представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил; где D^1 представляет собой C, CH или N; D_2 представляет собой , где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, CH, CH₂, O, S, N или NH;

[0023] g равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0024] R^5 независимо представляет собой галоген или C₁₋₆-алкил;

[0025] X^1 и X^2 независимо представляют собой CR^b или N, и X^1 и X^2 одновременно не представляют собой CR^b;

[0026] L_1 представляет собой связь, -C(=O)- или C₁₋₆-алкилен;

[0027] R^1 представляет собой C₆₋₂₀арил, C₈₋₁₁бензоциклоалкенил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹, или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻²; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0028] R^b , R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой галоген, -OR^c, циано, -C(=O)R¹¹, -NR¹²R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋

10циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻¹, C₁₋₆алкил-O-, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻², C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻³, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁴, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁵, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁶; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными; или, если число R¹⁻¹ или R¹⁻² составляет более чем один, два необязательные R¹⁻¹ или R¹⁻² соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин;

[0029] R^c, R¹² и R¹³ независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C(=O)R^{c1}, -C(=O)OR^{c2}, -C(=O)NR^{c3}R^{c4} или -SO₂R^{c5}; R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻¹, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻², “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻³, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁴, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0030] R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$ или $-C(=O)NR^{25}R^{26}$;

[0031] R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{14} , R^{24} , R^{15} , R^{25} , R^{16} и R^{26} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0032] L_2 представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-C(=O)-$, $-O(R^{L-1})_{n1}-$, $-S(R^{L-2})_{n2}-$ или $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$; R^{L-1} , R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C_{1-6} алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; $n1$, $n2$ и $n3$ независимо равняются 0 или 1;

[0033] R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-3} , $-OR^d$, $-SR^{d1}$, $-NR^{e1}R^{e2}$ или $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0034] R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, галоген, O=, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

[0035] R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

[0036] R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой дейтерий, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

[0037] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

[0038] В определенном варианте осуществления, что касается азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его таутомера или изотопно меченного соединения на его основе, некоторые группы являются такими, как определено ниже, а неупомянутые определения групп являются такими, как описано в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения (данное содержание далее в данном документе упоминается просто как “в определенном варианте осуществления”). При этом каждый R^{3-1-1} независимо представляет собой дейтерий (D).

[0039] В определенном варианте осуществления R^{3-1-2} независимо представляет собой дейтерий (D).

[0040] В определенном варианте осуществления m равняется 0 или 1.

[0041] В определенном варианте осуществления R^2 представляет собой -CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”.

[0042] В определенном варианте осуществления R^{2-1} представляет собой гидроксил.

[0043] В определенном варианте осуществления R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород.

[0044] В определенном варианте осуществления n равняется 0 или 1.

[0045] В определенном варианте осуществления R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более $R^{4.1}$, или C_{1-6} алкил-О-

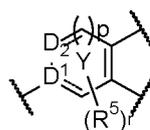
[0046] В определенном варианте осуществления $R^{4.1}$ независимо представляет собой циано.

[0047] В определенном варианте осуществления D^1 представляет собой С или N.

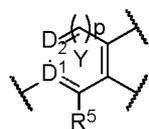
[0048] В определенном варианте осуществления в D_2 любой из Z_1 и Z_2 представляет собой СН, CH_2 , O, S или N, а другой представляет собой связь.

[0049] В определенном варианте осуществления r равняется 0 или 1.

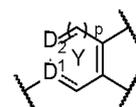
[0050] В определенном варианте осуществления

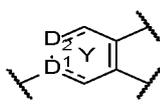


представляет собой

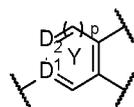


[0051] В определенном варианте осуществления, если r равняется 1, то



представляет собой , который представляет собой фенил, 6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N, 6-членный циклоалкенил или “6-членный гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома,

выбранные из O, S и N”; если r равняется 0, то



представляет собой тиофенил.

[0052] В определенном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой галоген.

[0053] В определенном варианте осуществления X^1 и X^2 независимо представляют собой N.

[0054] В определенном варианте осуществления L_1 представляет собой связь или $-C(=O)-$.

[0055] В определенном варианте осуществления R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , C_{8-11} бензоциклоалкенил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} ,

[0056] В определенном варианте осуществления R^{1-1} независимо представляет собой галоген, $-NR^{12}R^{13}$, гидроксил, $-OR^c$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , или C_{1-6} алкил-O-, замещенный одним или более R^{1-1-2} , или, если число R^{1-1} составляет более чем один, два необязательные R^{1-1} соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин.

[0057] В определенном варианте осуществления R^c представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$.

[0058] В определенном варианте осуществления в R^c R^{c1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1-1} , или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-1} представляет собой $-NR^{22}R^{23}$, R^{22} и R^{23} независимо представляют собой

водород; R^{4-1-4} независимо представляет собой $-NR^{22}R^{23}$ или C_{1-6} алкил, R^{22} и R^{23} независимо представляют собой водород.

[0059] В определенном варианте осуществления в $R^c R^{c2}$ представляет собой C_{1-6} алкил.

[0060] В определенном варианте осуществления в $R^c R^{c3}$ и R^{c4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} .

[0061] В определенном варианте осуществления в $R^c R^{4-1-1}$ представляет собой $-NR^{22}R^{23}$, R^{22} и R^{23} независимо представляют собой водород.

[0062] В определенном варианте осуществления в $R^c R^{4-1-4}$ независимо представляет собой $-NR^{22}R^{23}$ или C_{1-6} алкил, R^{22} и R^{23} независимо представляют собой водород.

[0063] В определенном варианте осуществления R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, $C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-SO_2R^{c5}$.

[0064] В определенном варианте осуществления в R^{12} и R^{13} R^{c1} , R^{c2} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

[0065] В определенном варианте осуществления R^{1-2} представляет собой C_{1-6} алкил.

[0066] R^{1-1-1} независимо представляет собой галоген.

[0067] В определенном варианте осуществления R^{1-1-2} независимо представляет собой C_{1-6} алкил-О-.

[0068] В определенном варианте осуществления L_2 представляет собой связь или $-O(R^{L-1})_{n1}-$.

[0069] В определенном варианте осуществления R^{L-1} независимо представляет собой C_{1-6} алкилен.

[0070] В определенном варианте осуществления n_1 равняется 0 или 1.

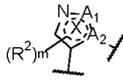
[0071] В определенном варианте осуществления R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил или $-NR^{e1}R^{e2}$; например “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил или $-NR^{e1}R^{e2}$.

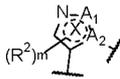
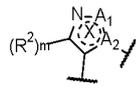
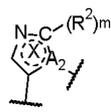
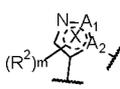
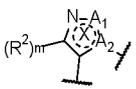
[0072] В определенном варианте осуществления R^{3-1} независимо представляет собой $-NR^{e5}R^{e6}$ или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , R^{3-1-1} представляет собой $-NR^{e10}R^{e11}$; R^{e5} , R^{e6} , R^{e10} и R^{e11} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

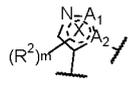
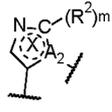
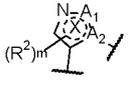
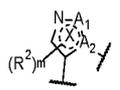
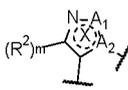
[0073] В определенном варианте осуществления R^{3-2} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $O=$.

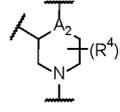
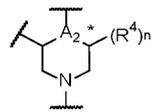
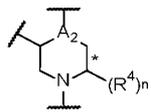
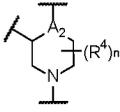
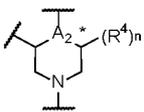
[0074] В определенном варианте осуществления R^{e5} и R^{e6} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, R^{3-1-1} представляет собой галоген или дейтерий.

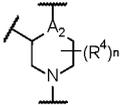
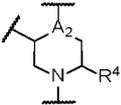
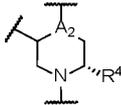
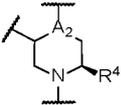
[0075] В определенном варианте осуществления R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

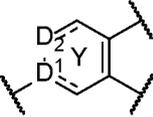
[0076] В определенном варианте осуществления в  A₁ представляет собой СН или N, и A₂ представляет собой N; или A₁ представляет собой O, и A₂ представляет собой C; или A₁ представляет собой NH, и A₂ представляет собой C.

[0077] В определенном варианте осуществления, если m равняется 1, то  представляет собой  или ; предпочтительно, если  представляет собой , то R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, галоген, -C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₂₀арил или “5–12-членный гетероарил, содержащий

1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N^o”; если  представляет собой , то R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R²⁻¹, галоген, -NR^{2c1}R^{2c2}, C₃₋₁₀циклоалкил или C₆₋₂₀арил; более предпочтительно в , если R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, галоген, C₃₋₁₀циклоалкил или C₆₋₂₀арил, и m равняется 1, то  представляет собой .

[0078] В определенном варианте осуществления, если n равняется 1, то  представляет собой  или , где  представляет собой R-конфигурацию, S-конфигурацию или их смесь; если  представляет собой , то R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, или

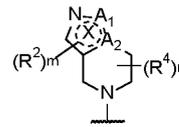
С₁₋₆алкил-О-; если  представляет собой ,  или , и n равняется 1, то R⁴ представляет собой С₁₋₆алкил.

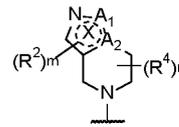
[0079] В определенном варианте осуществления в  D¹ представляет собой С, и в D₂ любой из Z₁ и Z₂ представляет собой СН или N, а другой представляет собой связь; или D¹ представляет собой СН, и в D₂ любой из Z₁ и Z₂ представляет собой О или СН₂, а другой представляет собой связь; или D¹ представляет собой N, и в D₂ любой из Z₁ и Z₂ представляет собой СН₂, а другой представляет собой связь.

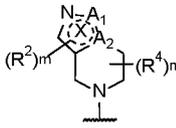
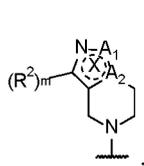
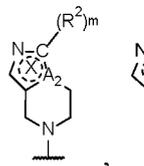
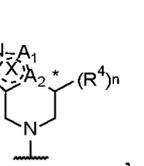
[0080] В определенном варианте осуществления в , если L₂ представляет собой связь, то R³ представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N””; или, если L₂ представляет собой -O(R^{L-1})_{n1}-, то R³ представляет собой С₃₋₁₂циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻¹, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N””, замещенный одним или более R³⁻², С₁₋₆алкил или -NR^{e1}R^{e2}, например “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N””, замещенный одним или более R³⁻², С₁₋₆алкил или -NR^{e1}R^{e2}; предпочтительно, если R³ представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N””, замещенный одним или более R³⁻², то R³⁻² представляет собой С₁₋₆алкил.

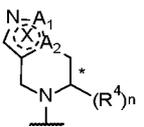
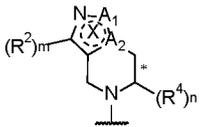
[0081] В определенном варианте осуществления в , если L₁ представляет собой связь, то R¹ представляет собой С₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹, С₈₋

₁₁бензоциклоалкенил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻²; или, если L₁ представляет собой -C(=O)-, то R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹.

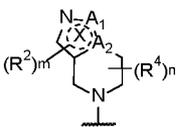
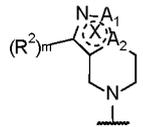


[0082] В определенном варианте осуществления в  m и n независимо

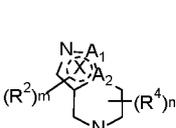
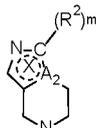
равняются 0 или 1, и  представляет собой , , ,

 или , где  представляет собой R-конфигурацию, S-конфигурацию или их смесь.

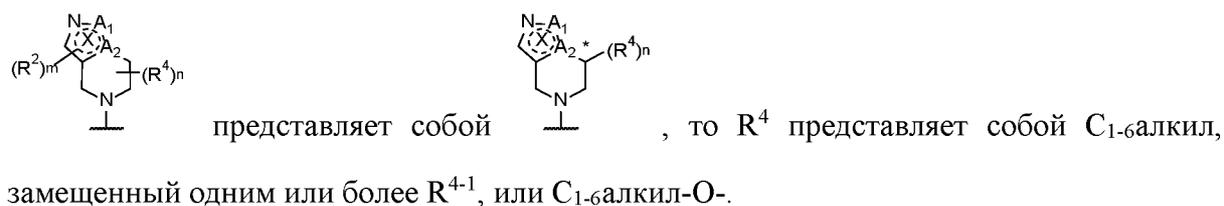
[0083] В определенном варианте осуществления, если m равняется 1, n равняется 0, и

 представляет собой , то R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, галоген, -C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₂₀арил или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”.

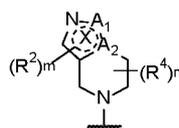
[0084] В определенном варианте осуществления, если m равняется 1, n равняется 0, и

 представляет собой , то R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R²⁻¹, галоген, -NR^{2c1}R^{2c2}, C₃₋₁₀циклоалкил или C₆₋₂₀арил.

[0085] В определенном варианте осуществления, если m равняется 0, n равняется 1, и

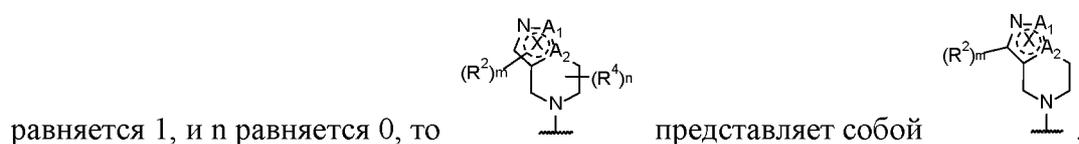


[0086] В определенном варианте осуществления в

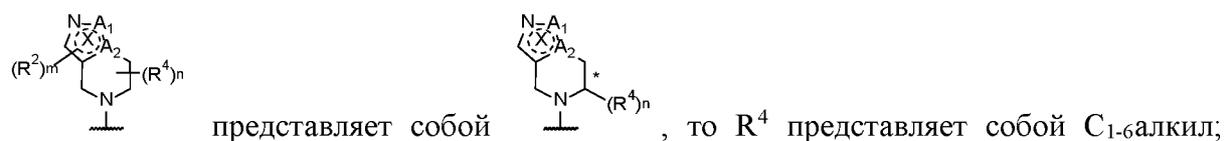


предпочтительно, если

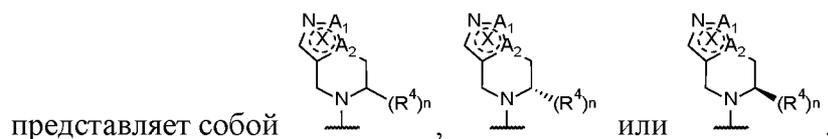
R^2 представляет собой -CN, C_{1-6} алкил, галоген, C_{3-10} циклоалкил или C_{6-20} арил, m



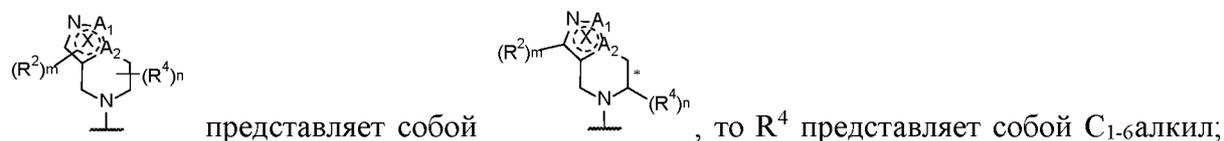
[0087] В определенном варианте осуществления, если m равняется 0, n равняется 1, и



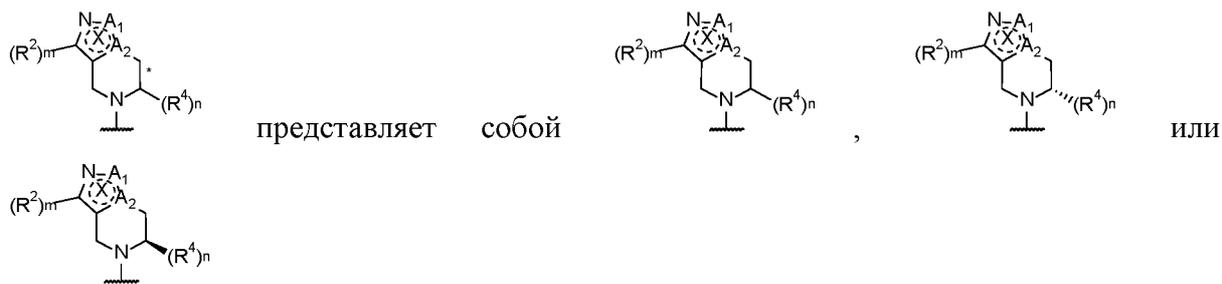
предпочтительно, если R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, и n равняется 1, то



[0088] В определенном варианте осуществления, если m равняется 1, n равняется 1, и



предпочтительно, если R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, и n равняется 1, то



[0089] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{2-1} , представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0090] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил, то C_{2-6} алкенил представляет собой C_{2-3} алкенил, например винил, пропенил или аллил.

[0091] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой C_{2-6} алкинил, то C_{2-6} алкинил представляет собой C_{2-3} алкинил, например этинил, пропирил или пропаргил.

[0092] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например бром.

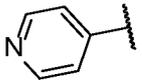
[0093] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , то C_{3-10} циклоалкил и C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{2-2} , представляют собой C_3-C_6 циклоалкил, например циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил и в качестве другого примера циклопропил.

[0094] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , то “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” и “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” в “4–10-членном гетероциклоалкиле, содержащем 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенном одним или более R^{2-3} , могут представлять собой “4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, а также они могут представлять собой “4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N”.

[0095] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{2-4} , могут представлять собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил и в качестве другого примера фенил.

[0096] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} , то “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” и “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” в “5–12-членном гетероариле, содержащем 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенном одним или более R^{2-5} , представляют собой “5–6-членный гетероарил,

содержащий 1 гетероатом, представляющий собой одно из O, S или N", например

пиридинил и в качестве другого примера 

[0097] В определенном варианте осуществления, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0098] В определенном варианте осуществления, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0099] В определенном варианте осуществления, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{2-6} алкенил, то C_{2-6} алкенил представляет собой C_{2-} алкенил, например винил, пропенил или аллил.

[0100] В определенном варианте осуществления, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{2-6} алкинил, то C_{2-6} алкинил представляет собой C_{2-} алкинил, например этинил, пропинил или пропаргил.

[0101] В определенном варианте осуществления, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0102] В определенном варианте осуществления, если R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил,

например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0103] В определенном варианте осуществления, если R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0104] В определенном варианте осуществления, если R^4 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{41} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{41} , представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0105] В определенном варианте осуществления, если R^4 представляет собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- может представлять собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0106] В определенном варианте осуществления, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, и два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо, при этом 3–8-членное карбоциклическое кольцо представляет собой 3–6-членное карбоциклическое кольцо, и карбоциклическое кольцо может представлять собой моноциклическое кольцо или кольцо с мостиковой связью.

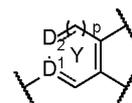
[0107] В определенном варианте осуществления, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, и два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют “3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, при этом “3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой “3–6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, например “3–6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, представляющий собой O, S или N”.

[0108] В определенном варианте осуществления, если $R^{4.1}$ независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

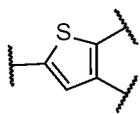
[0109] В определенном варианте осуществления, если $R^{4.1}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

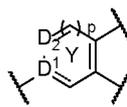
[0110] В определенном варианте осуществления, если R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

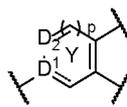
[0111] В определенном варианте осуществления, если p равняется 0, то

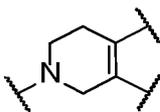
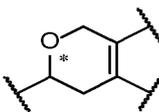


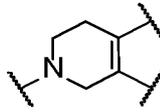
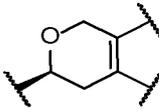
представляет собой

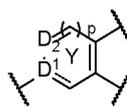


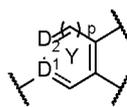


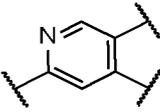
[0112] В определенном варианте осуществления, если  представляет собой “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, то “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, например “5–6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, в качестве другого примера “6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N”, в качестве еще одного примера “5–6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 гетероатом, представляющий

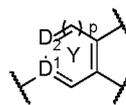
собой O или N”, в качестве еще другого примера  или  и в

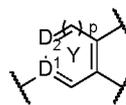
качестве дополнительного еще одного примера  или .



[0113] В определенном варианте осуществления, если  представляет собой “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, то “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой “6-членный гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, например “6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, в качестве другого примера пиридинил и в

качестве еще одного примера .



[0114] В определенном варианте осуществления, если  представляет собой 5–7-членный циклоалкенил, то 5–7-членный циклоалкенил представляет собой 5–6-членный циклоалкенил, например циклопентенил или циклогексенил.

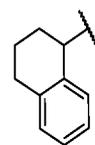
[0115] В определенном варианте осуществления, если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например фтор.

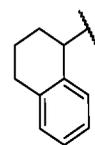
[0116] В определенном варианте осуществления, если R^5 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0117] В определенном варианте осуществления, если L_1 представляет собой C_{1-6} алкилен, то C_{1-6} алкилен может представлять собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-C(CH_3)_2CH_2-$.

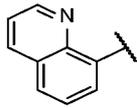
[0118] В определенном варианте осуществления, если R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{1-1} , представляют собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил.

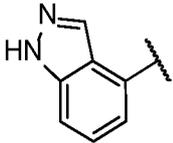
[0119] В определенном варианте осуществления, если R^1 представляет собой C_{8-11} бензоциклоалкенил, то C_{8-11} бензоциклоалкенил представляет собой бензоциклобутенил,



бензоциклопентенил или бензоциклогексенил (например, ).

[0120] В определенном варианте осуществления, если R^1 представляет собой “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} , то “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” и “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” в “5–12-членном гетероариле, содержащем 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенном одним или более R^{1-2} , представляет собой “5–9-членный гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, например “5–9-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, в качестве

другого примера хинолинил и в качестве еще одного примера ; в качестве другого примера “9-членный гетероарил, содержащий 2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, в качестве другого примера индазолил и в качестве еще одного

примера .

[0121] В определенном варианте осуществления, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например фтор или хлор.

[0122] В определенном варианте осуществления, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{1-1-1} , представляет собой

C₁₋₄алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0123] В определенном варианте осуществления, если R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻¹, то “более R¹⁻¹⁻¹” представляет собой 2 или 3 R¹⁻¹⁻¹.

[0124] В определенном варианте осуществления, если R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой C₂₋₆алкенил, то C₂₋₆алкенил представляет собой C₂₋₃алкенил, например винил, пропенил или аллил.

[0125] В определенном варианте осуществления, если R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой C₂₋₆алкинил, то C₂₋₆алкинил представляет собой C₂₋₃алкинил, например этинил, пропинил или пропаргил.

[0126] В определенном варианте осуществления, если R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой C₁₋₆алкил-О-, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻², то C₁₋₆алкил в C₁₋₆алкил-О- и C₁₋₆алкил-О-, замещенном одним или более R¹⁻¹⁻², представляет собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил и в качестве другого примера метил.

[0127] В определенном варианте осуществления, если R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой C₃₋₁₀циклоалкил или C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻³, то C₃₋₁₀циклоалкил и C₃₋₁₀циклоалкил в C₃₋₁₀циклоалкиле, замещенном одним или более R¹⁻¹⁻³, представляют собой C₃₋₆циклоалкил, например циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил и в качестве другого примера циклопропил.

[0128] В определенном варианте осуществления, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-4} , то “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” и “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” в “5–7-членном гетероциклоалкиле, содержащем 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенном одним или более R^{1-1-4} , представляют собой “5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, например “5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N”.

[0129] В определенном варианте осуществления, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1-5} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{1-1-5} , представляют собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил.

[0130] В определенном варианте осуществления, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-6} , то “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” и “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” в “5–7-членном гетероариле, содержащем 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенном одним или более R^{1-1-6} , представляют

собой “5–6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, например “5–6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N”.

[0131] В определенном варианте осуществления, если два необязательные R^{1-1} или R^{1-2} соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин, при этом 3–8-членный циклический олефин представляет собой циклобутен, циклопентен или циклогексен.

[0132] В определенном варианте осуществления, если R^c , R^{12} и R^{13} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0133] В определенном варианте осуществления, если R^{c1} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный $-NH_2$, то R^{c1} представляет собой C_5 алкил, замещенный $-NH_2$, например



[0134] В определенном варианте осуществления, если R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, то C_{1-3} алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил или изопропил.

[0135] В определенном варианте осуществления, если R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{4-1-1} , представляют собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0136] В определенном варианте осуществления, если R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой C_{3-10} циклоалкил или C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более

R^{4-1-2} , то C_{3-10} циклоалкил и C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{4-1-2} , представляют собой циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил.

[0137] В определенном варианте осуществления, если R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{4-1-4} , представляют собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил.

[0138] В определенном варианте осуществления, если R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0139] В определенном варианте осуществления, если R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0140] В определенном варианте осуществления, если R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0141] В определенном варианте осуществления, если R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{14} , R^{24} , R^{15} , R^{25} , R^{16} и R^{26} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0142] В определенном варианте осуществления, если L_2 представляет собой C_{1-6} алкилен, то C_{1-6} алкилен представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-C(CH_3)_2CH_2-$.

[0143] В определенном варианте осуществления, если R^{L-1} , R^{L-2} или R^{L-4} независимо представляют собой C_{1-6} алкилен, то C_{1-6} алкилен может представлять собой C_{1-4} алкилен, например $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-C(CH_3)_2CH_2-$ в качестве другого примера $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH(CH_3)CH_2-$.

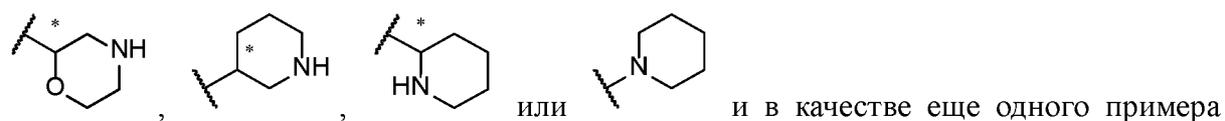
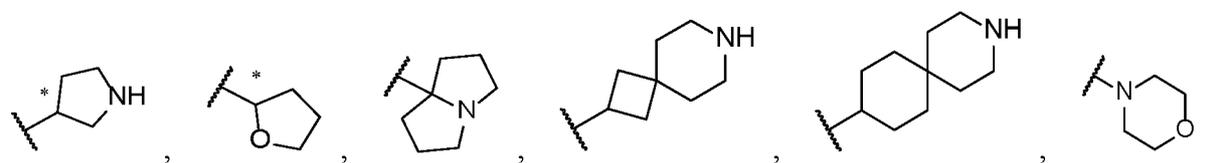
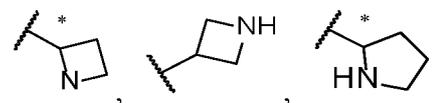
[0144] В определенном варианте осуществления, если R^{L-3} представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил может представлять собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0145] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил или C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , то C_{3-12} циклоалкил и C_{3-12} циклоалкил в C_{3-12} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{3-1} , представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкил может представлять собой моноциклический алкил, циклоалкил с мостиковой связью или спироциклоалкил, например циклопропил.

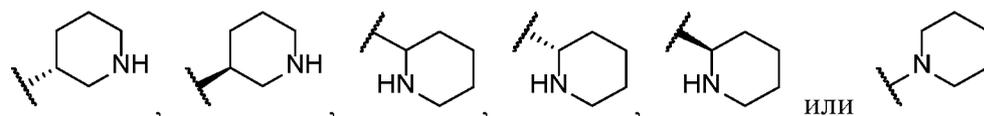
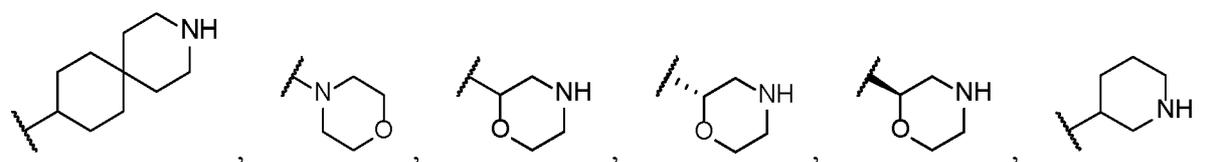
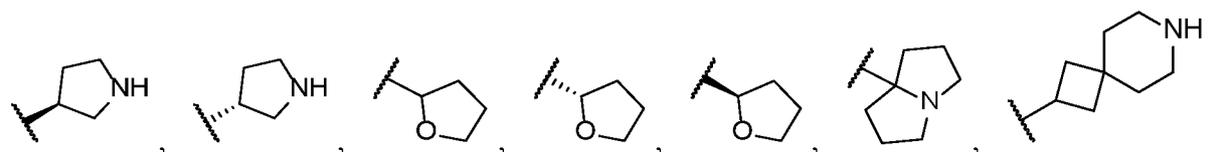
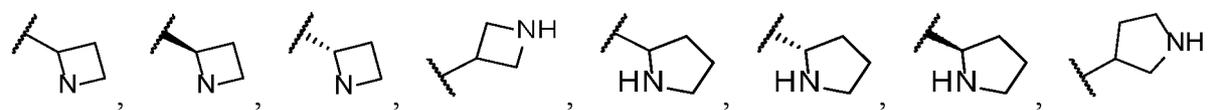
[0146] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N” представляет собой “4–8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, также он может представлять собой “5–8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”.

[0147] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N” представляет собой моноциклический циклоалкил, спироциклоалкил или конденсированный циклоалкил; например азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, гексагидро-1*H*-пирролизинил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азаспиро[5.5]ундеканил,

морфинил или пиперидинил, в качестве другого примера



и в качестве еще одного примера

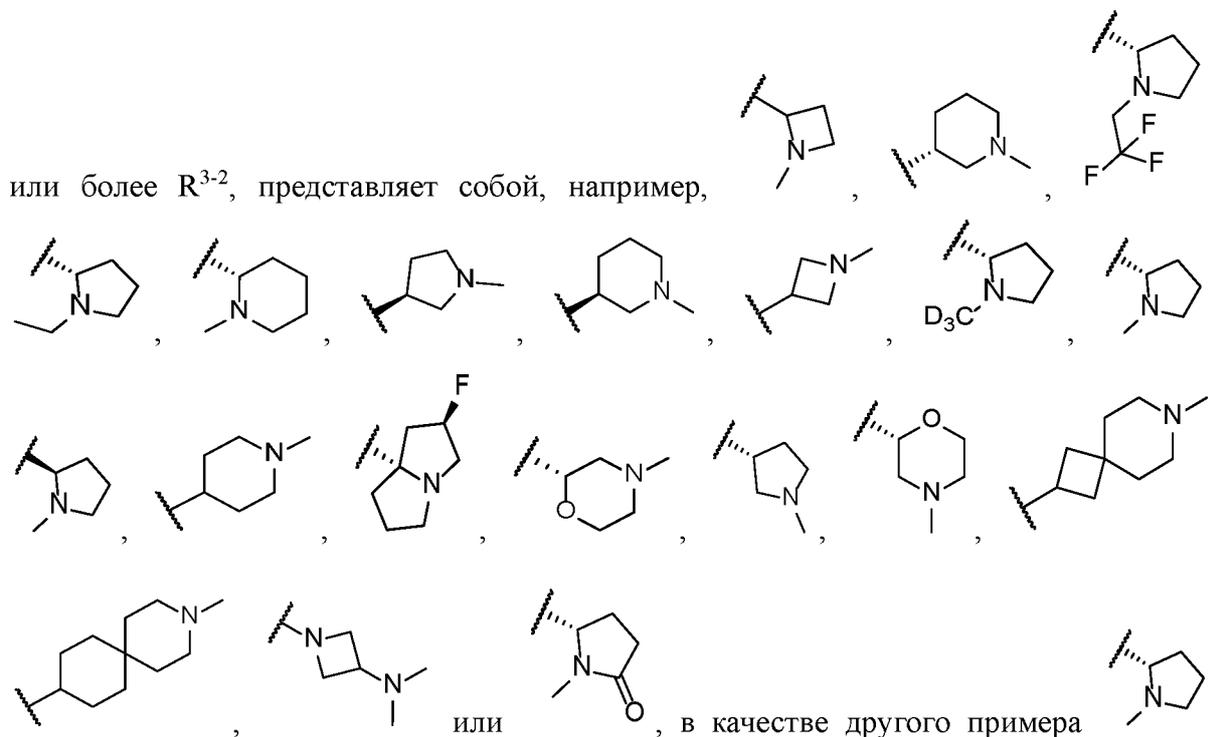


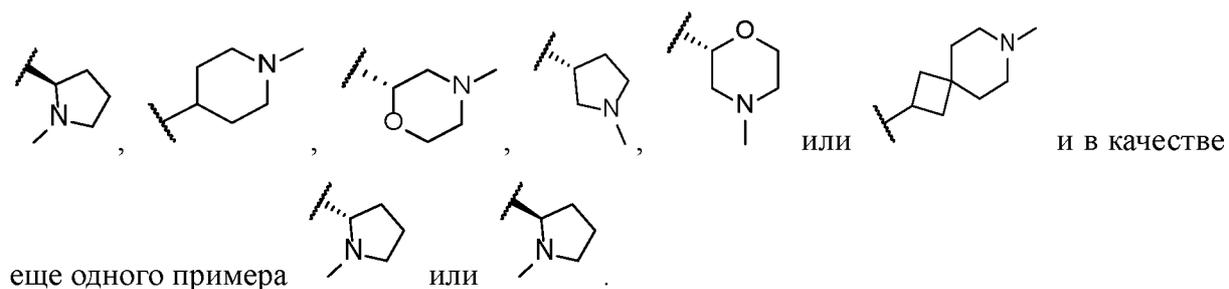
[0148] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”,

замещенный одним или более R^{3-2} , то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N” в “4–12-членном гетероциклоалкиле, содержащем 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенном одним или более R^{3-2} , представляет собой “5–11-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–2 гетероатома, выбранные из O и N”.

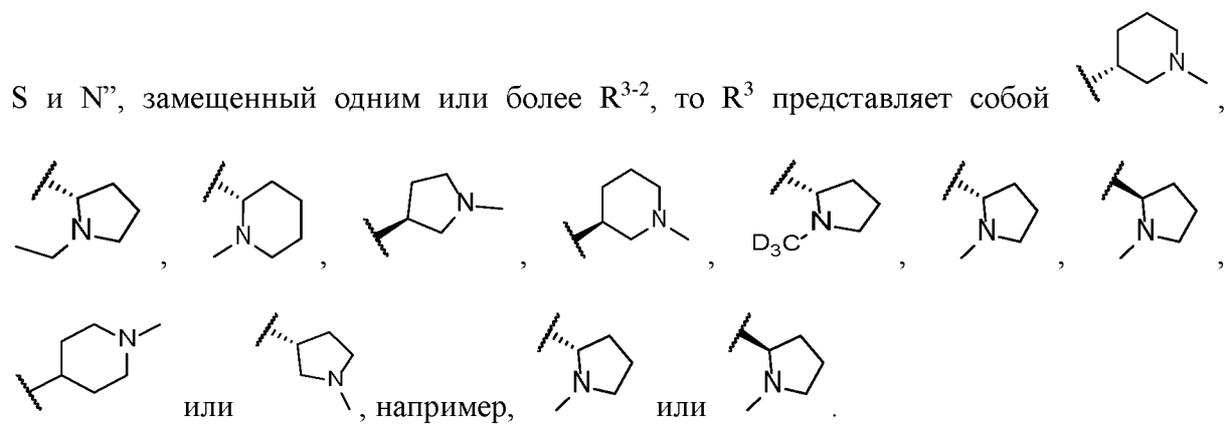
[0149] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N” представляет собой моноциклический алкил, спироциклоалкил или конденсированный циклоалкил; “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним

или более R^{3-2} , представляет собой, например,





[0150] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O,



[0151] В определенном варианте осуществления, если R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-3} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{3-3} , представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, в качестве другого примера метил.

[0152] В определенном варианте осуществления, если R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{3-1-1} , представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0153] В определенном варианте осуществления, если R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или трет-бутил.

[0154] В определенном варианте осуществления, если R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например фтор.

[0155] В определенном варианте осуществления, если R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{3-1-2} , представляет собой C_{1-4} алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, в качестве другого примера метил.

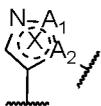
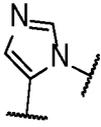
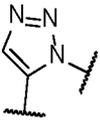
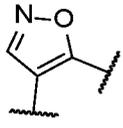
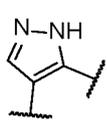
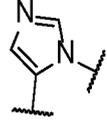
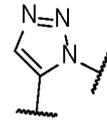
[0156] В определенном варианте осуществления, если R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой C_{3-10} циклоалкил, то C_{3-10} циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, например циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил, в качестве другого примера циклопропил.

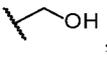
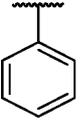
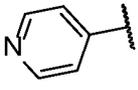
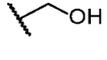
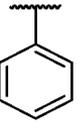
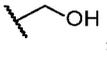
[0157] В определенном варианте осуществления, если R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О и N”, то “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О и N” представляет собой “4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О и N”, например “4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из О и N”.

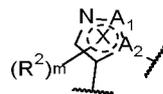
[0158] В определенном варианте осуществления, если R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

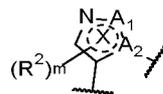
[0159] В определенном варианте осуществления, если R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил-О-, то C_{1-6} -алкил в C_{1-6} -алкил-О- представляет собой C_{1-4} -алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

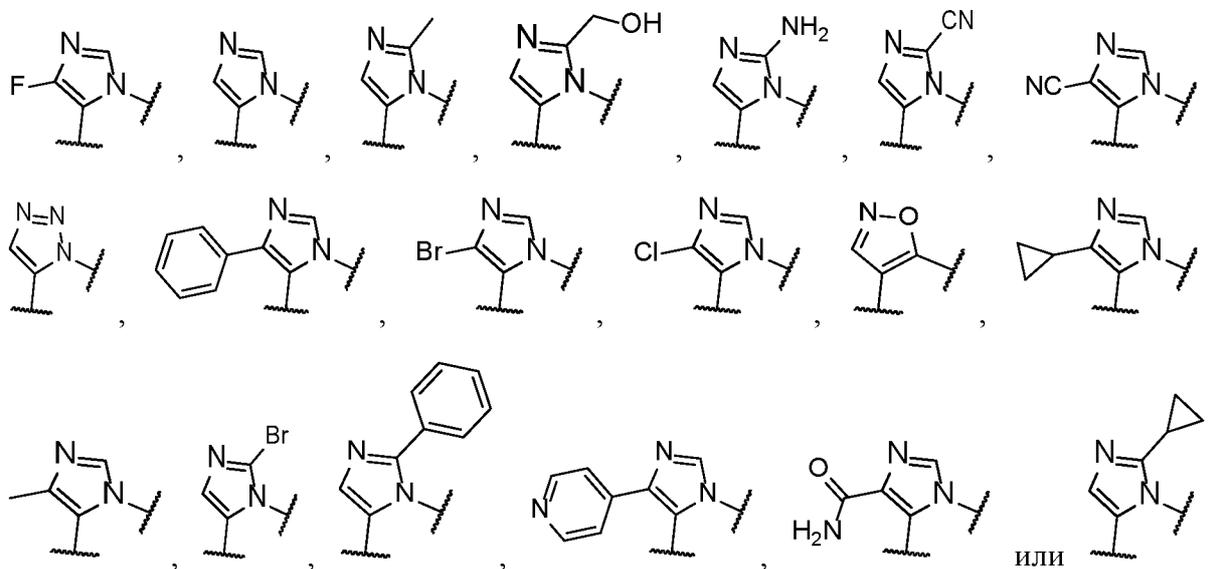
[0160] В определенном варианте осуществления, если R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой C_{1-4} -алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

[0161] В определенном варианте осуществления  представляет собой , ,  или , например  или .

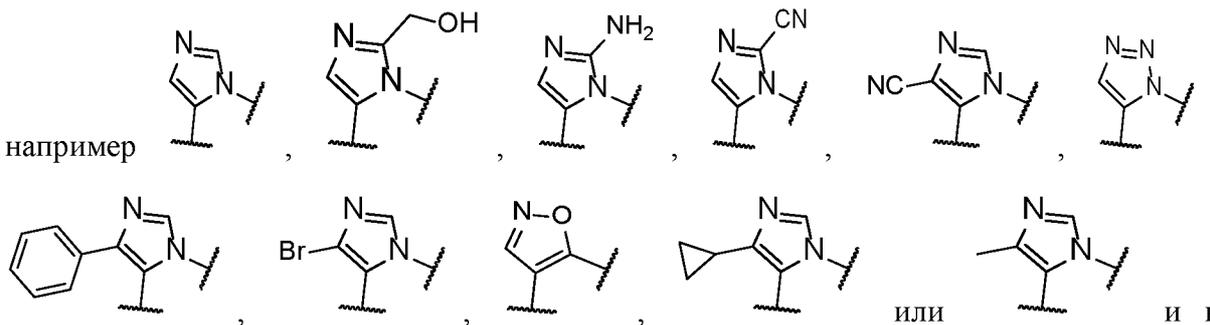
[0162] В определенном варианте осуществления R^2 представляет собой $-CH_3$, , $-NH_2$, $-CN$, , F, -Br, -Cl, ,  или , например $-CH_3$, , $-NH_2$, $-CN$, , -Br или  и в качестве другого примера $-CH_3$, , $-CN$, -Br или .



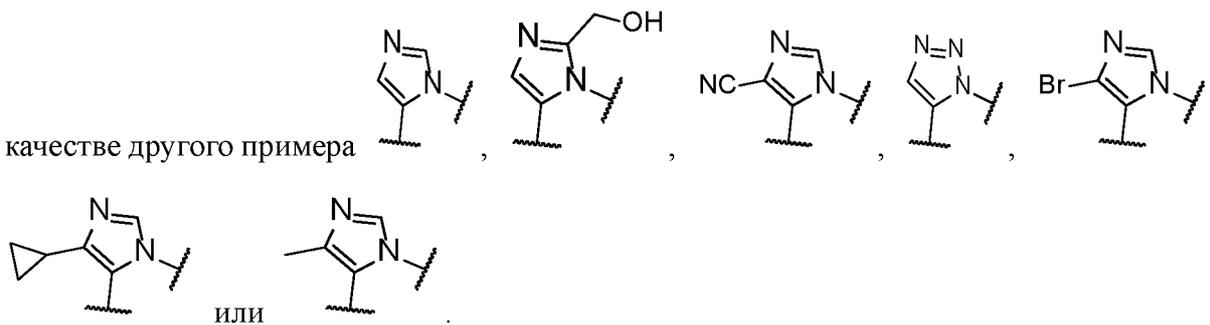
[0163] В определенном варианте осуществления  представляет собой



например



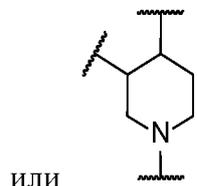
качестве другого примера





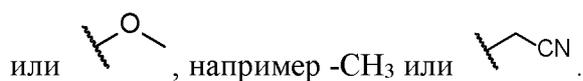
[0164] В определенном варианте осуществления

представляет собой

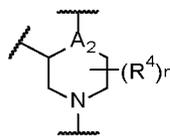


или

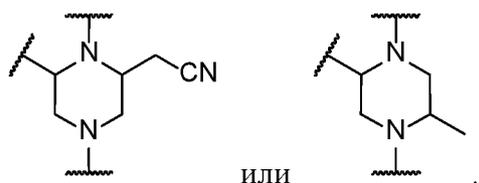
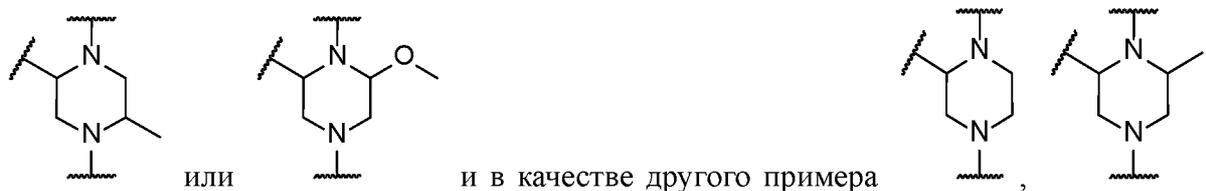
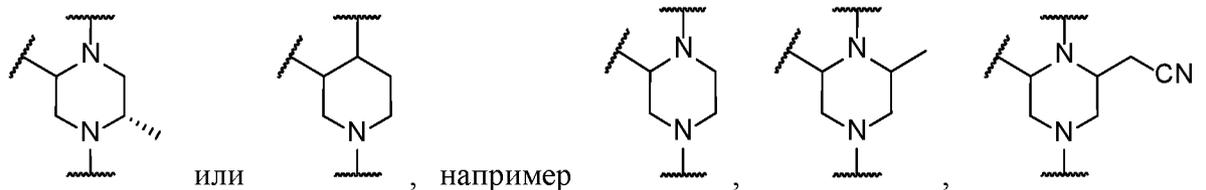
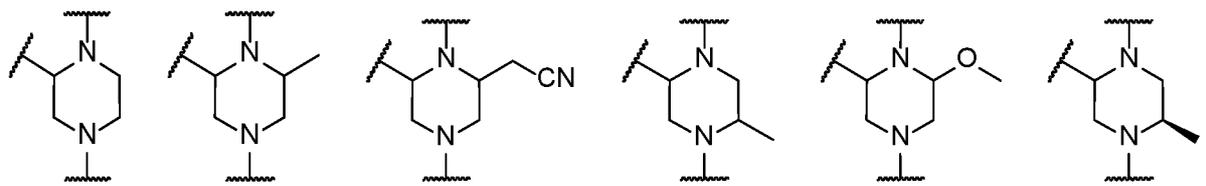
[0165] В определенном варианте осуществления R^4 представляет собой $-CH_3$,

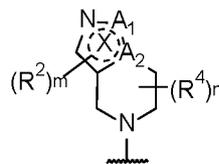


[0166] В определенном варианте осуществления

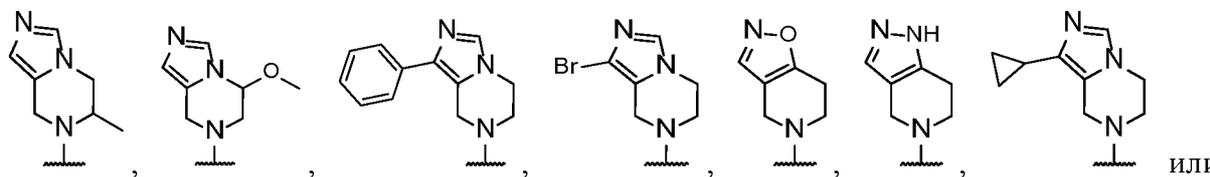
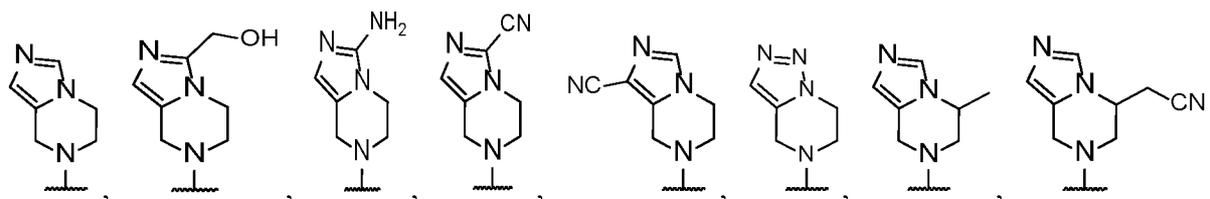
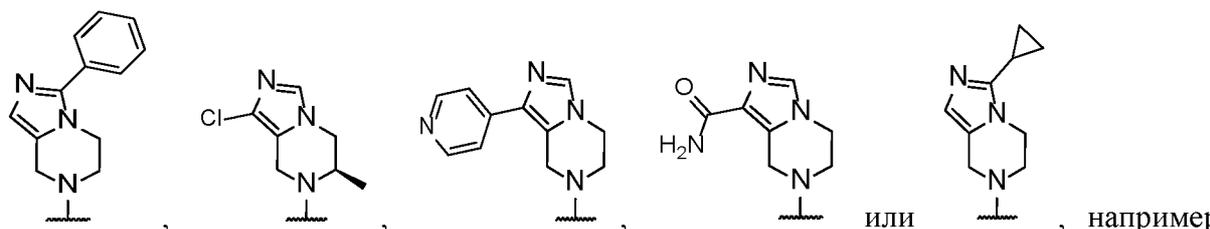
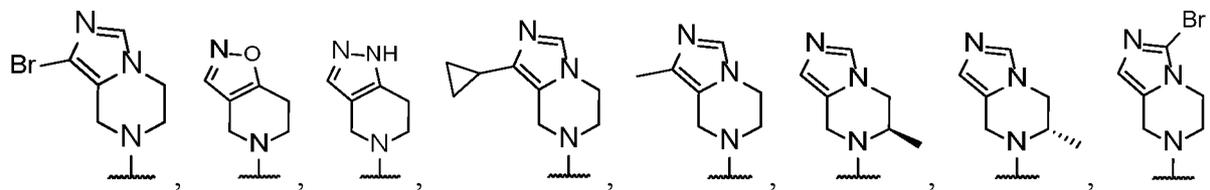
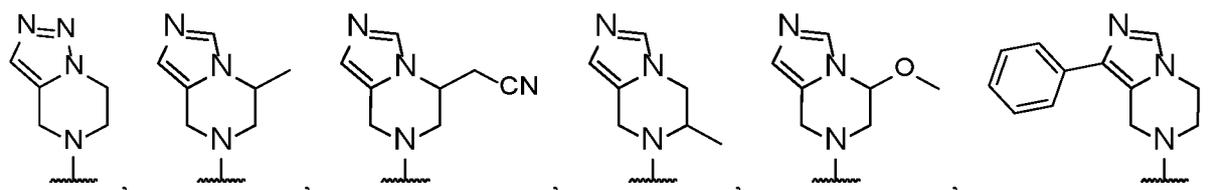
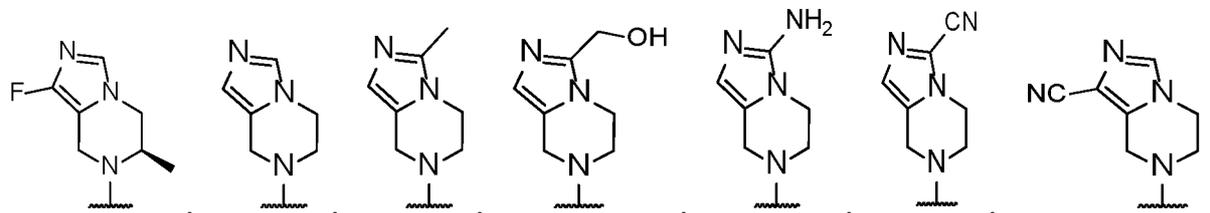


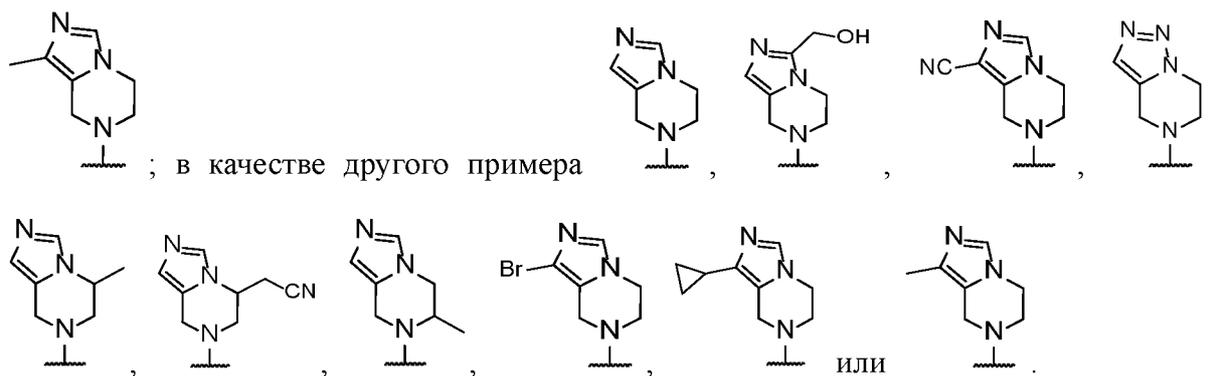
представляет собой



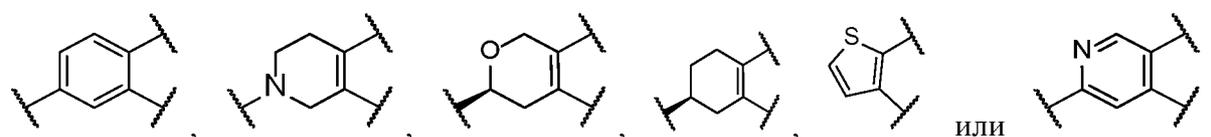


[0167] В определенном варианте осуществления представляет собой





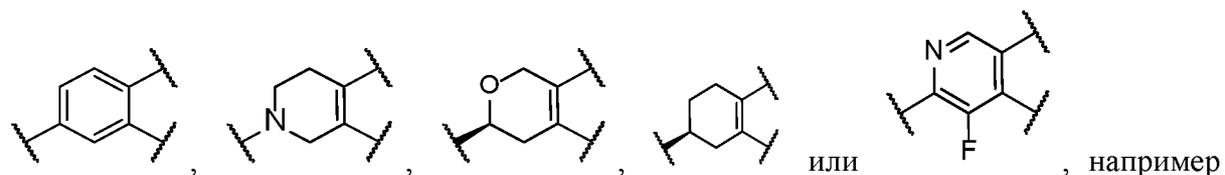
[0168] В определенном варианте осуществления представляет собой



например , или , в качестве другого примера

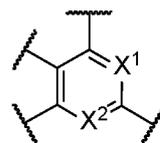


[0169] В определенном варианте осуществления представляет собой



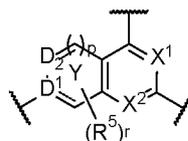
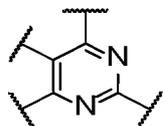
, или , в качестве другого примера





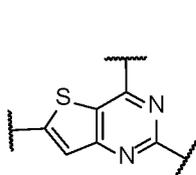
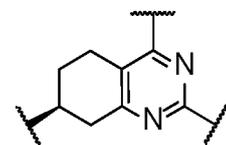
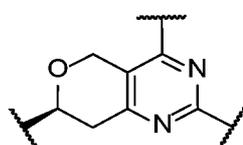
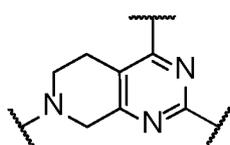
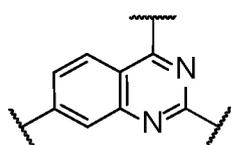
[0170] В определенном варианте осуществления

представляет собой

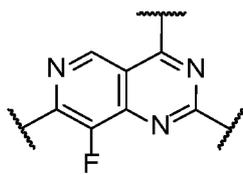


[0171] В определенном варианте осуществления

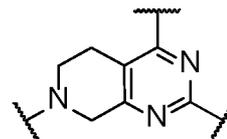
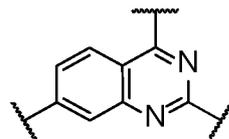
представляет собой



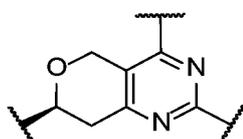
или



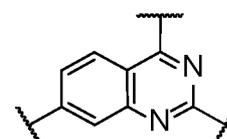
, например



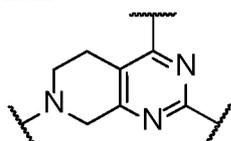
или



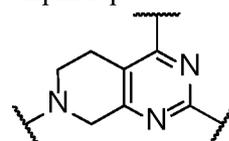
, в качестве другого примера



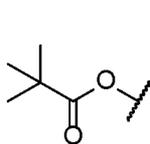
или



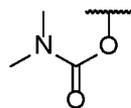
и в качестве еще одного примера



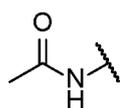
[0172] В определенном варианте осуществления R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой гидроксил, F, Cl, CF_3 , метил, метил-O-, циклопропил, изопропил, NH_2 -,



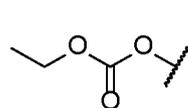
,



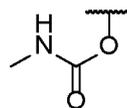
,



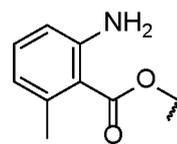
,



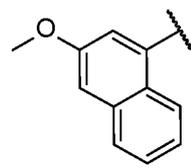
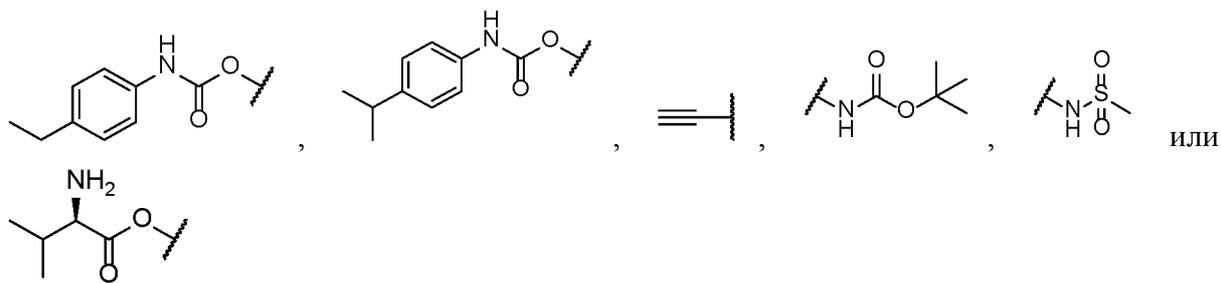
,



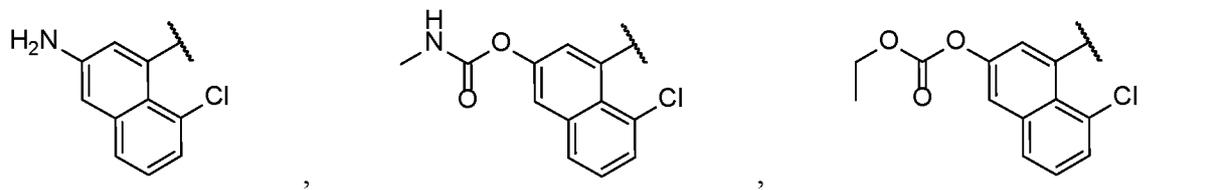
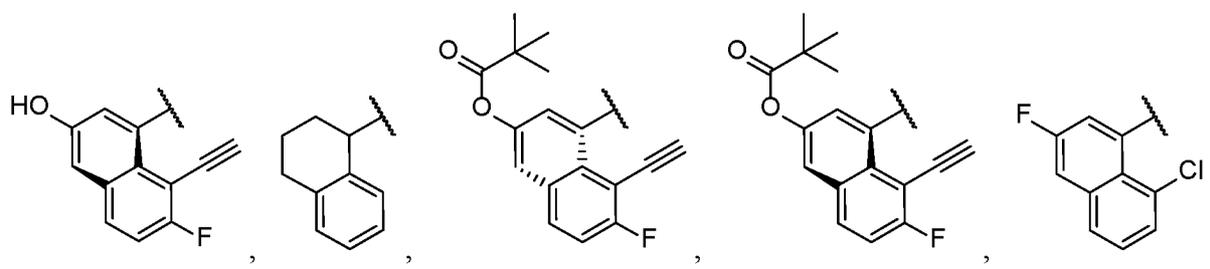
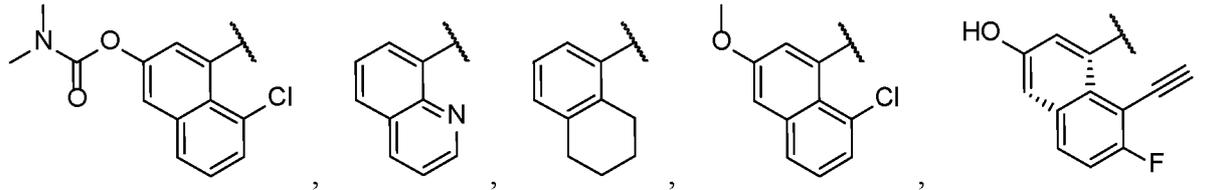
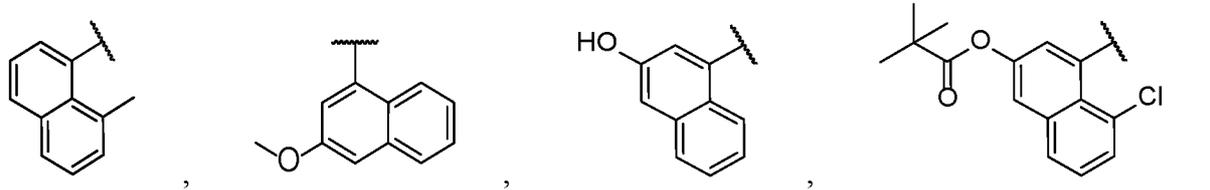
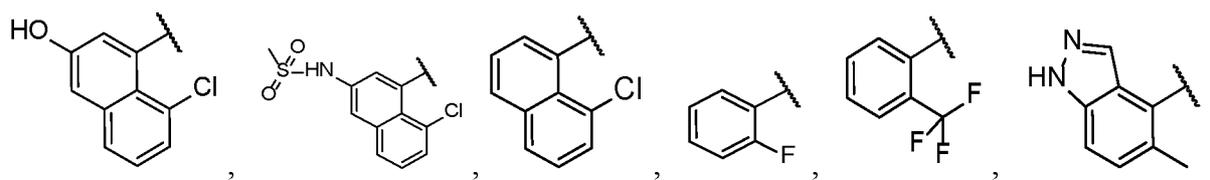
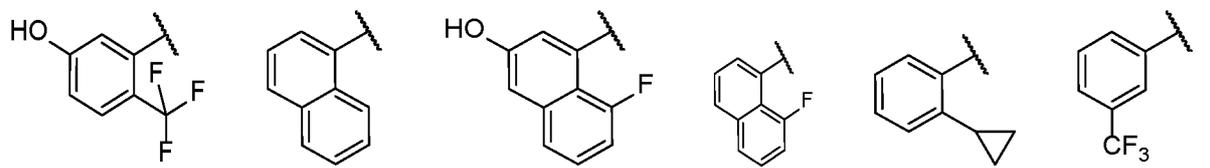
,

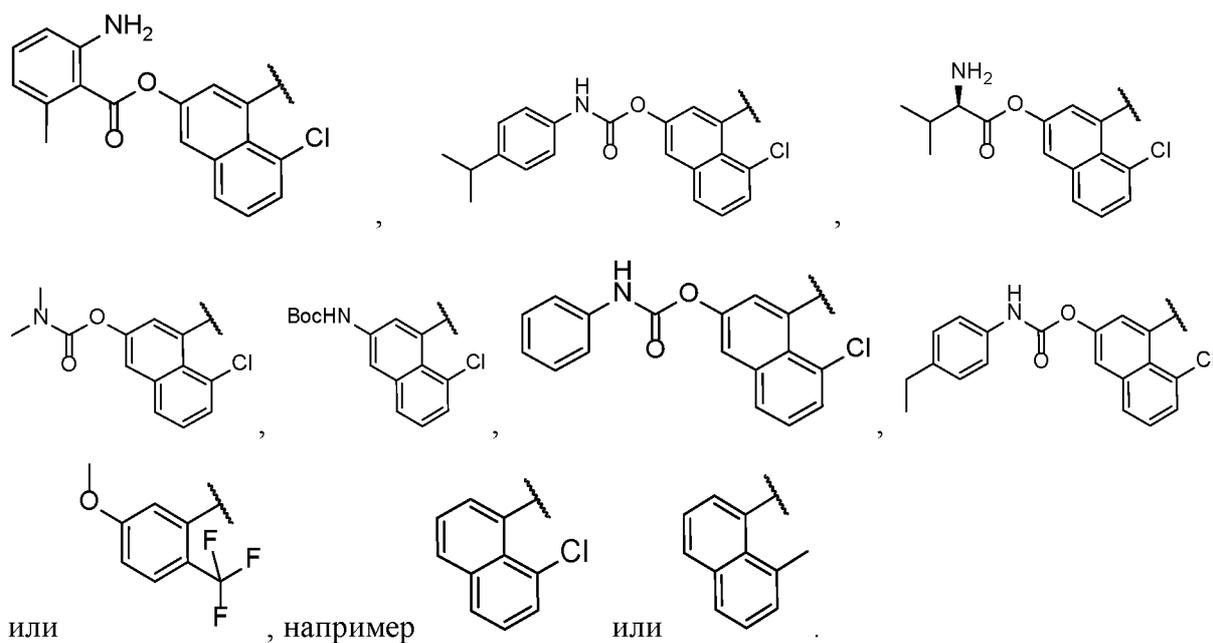


,



[0173] В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой

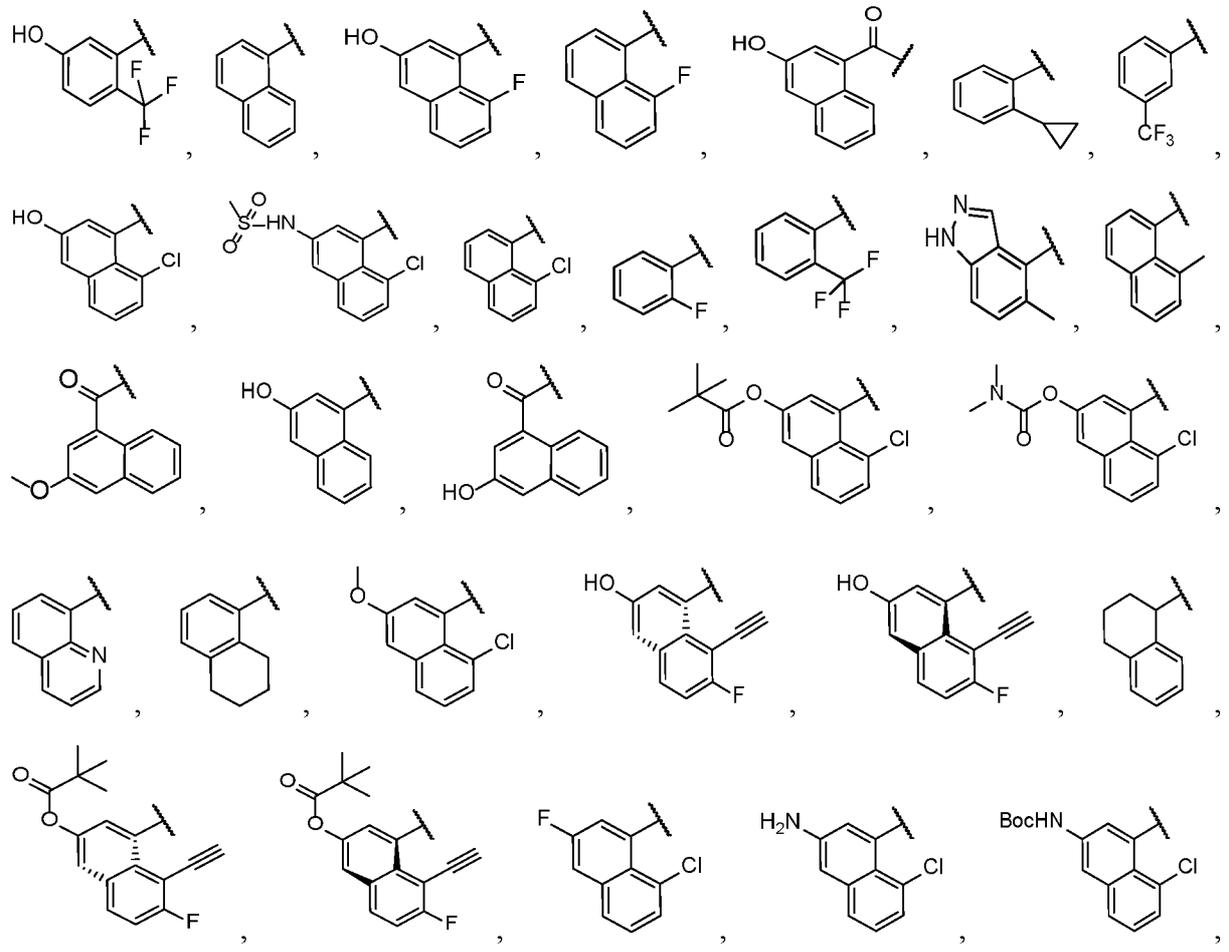
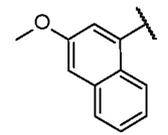


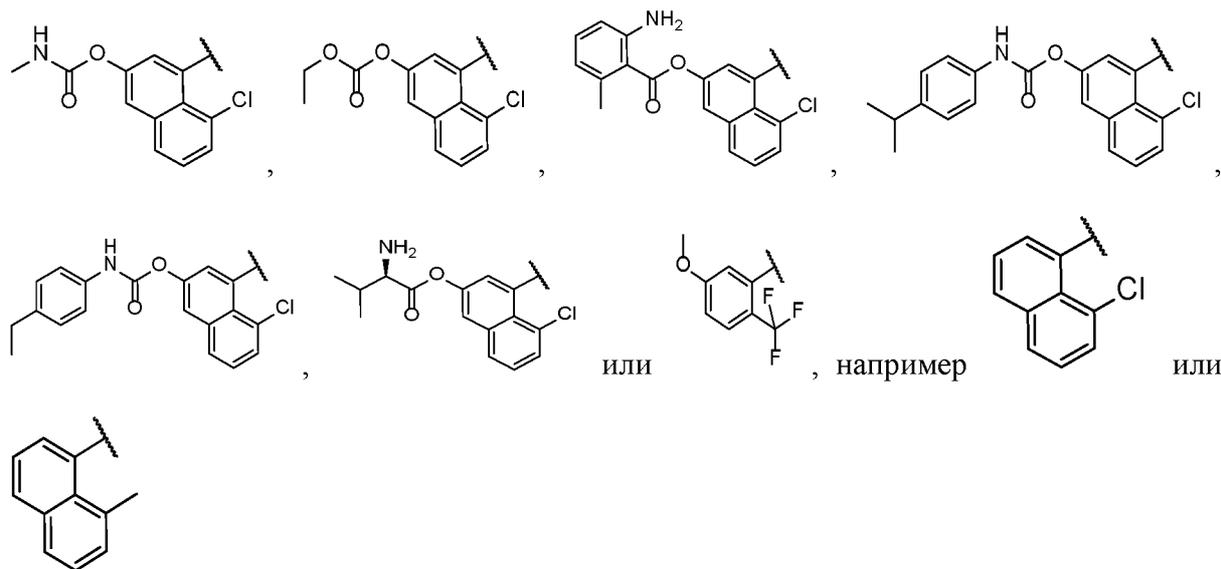


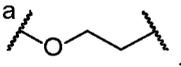
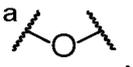
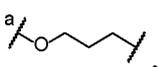
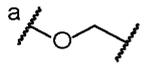
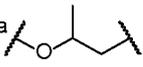
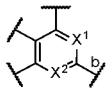
[0174] В определенном варианте осуществления



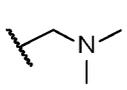
представляет собой



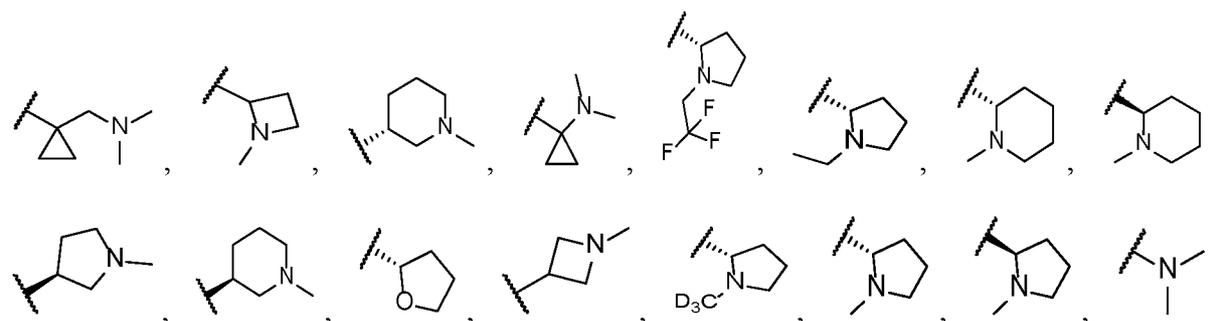


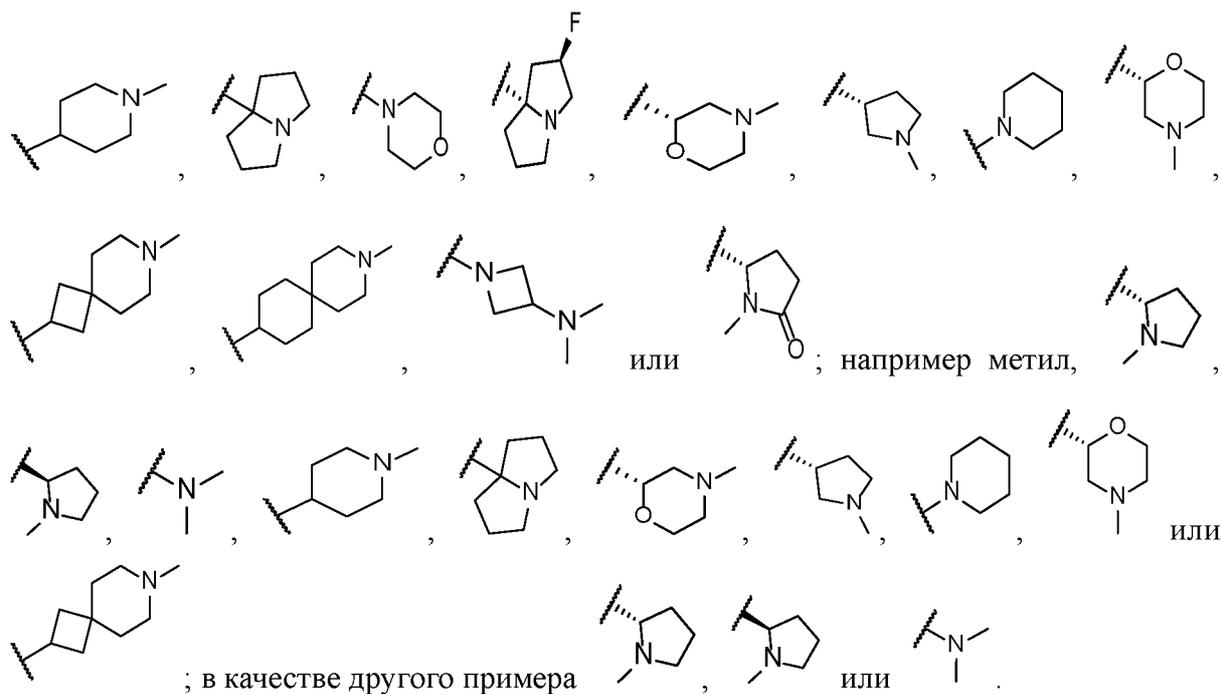
[0175] В определенном варианте осуществления L₂ представляет собой , , ,  или  с положением, присоединенным к положению b кольца .

[0176] В определенном варианте осуществления R³⁻¹⁻¹ и R³⁻¹⁻² независимо представляют собой дейтерий (D), F или -N(CH₃)₂.

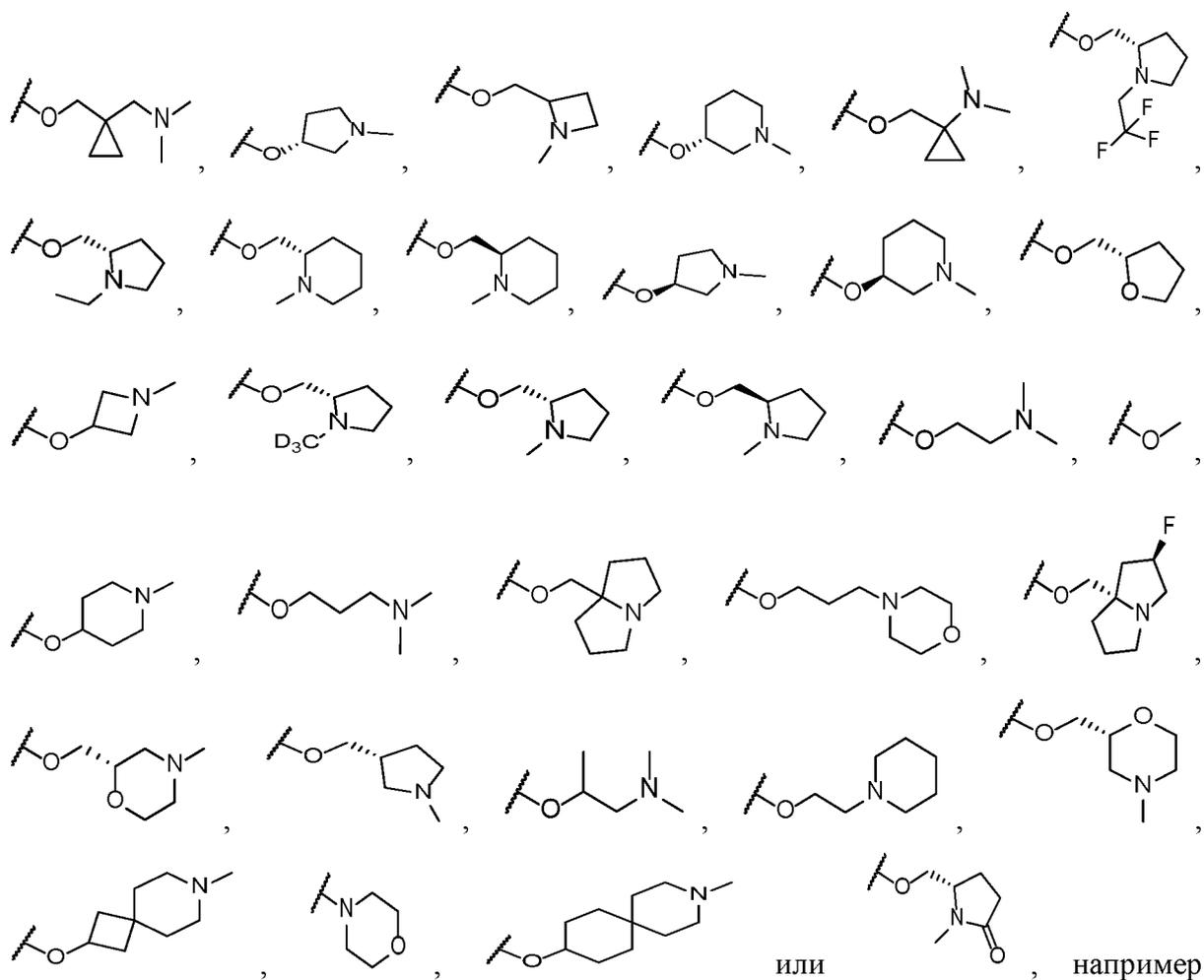
[0177] В определенном варианте осуществления R³⁻¹, R³⁻² и R³⁻³ независимо представляют собой F, O=, , метил, этил, , -CD₃ или -N(CH₃)₂.

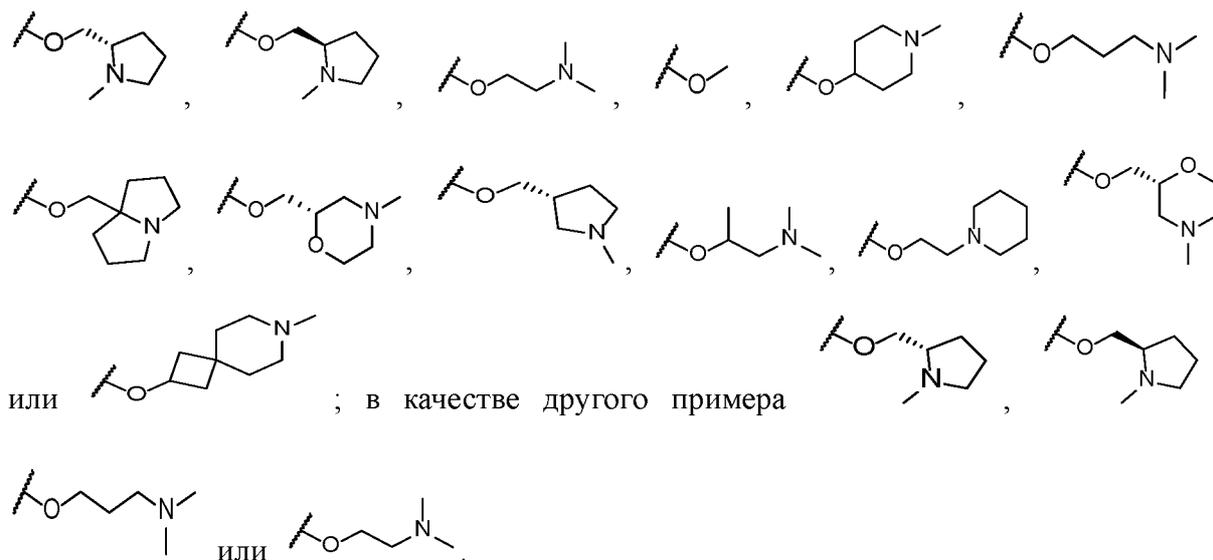
[0178] В определенном варианте осуществления R³ представляет собой метил,



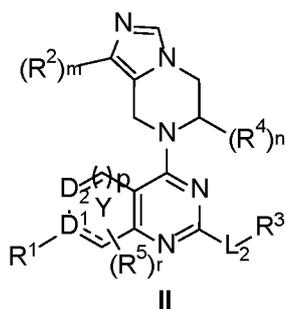


[0179] В определенном варианте осуществления $L_2^{R^3}$ представляет собой





[0180] В определенном варианте осуществления азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I характеризуется структурой, показанной ниже:



[0181] где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;

[0182] m равняется 0 или 1;

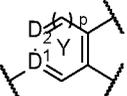
[0183] R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, галоген, C₃₋₁₀циклоалкил или C₆₋₂₀арил;

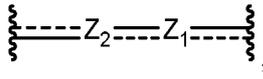
[0184] n равняется 0 или 1;

[0185] R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹;

[0186] R^{4-1} независимо представляет собой галоген;

[0187] p равняется 0 или 1;

[0188]  представляет собой фенил, “6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и N”, циклогексенил, пиридил или тиофенил;

где D^1 представляет собой C, CH или N; D_2 представляет собой , где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, CH, CH_2 , O, S или N;

[0189] r равняется 0 или 1;

[0190] R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-2} алкил;

[0191] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0192] R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, $-NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-O-, замещенный одним или более R^{1-1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1-2} представляет собой C_{1-6} алкил-O-;

[0193] R^c представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный $-NH_2$, C_{6-20} арил

или C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁴; R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой C₆₋₂₀арил или C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁴;

[0194] R⁴⁻¹⁻⁴ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил или -NH₂;

[0195] R^{c2} представляет собой C₁₋₆алкил;

[0196] R¹² и R¹³ независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C(=O)R^{c1} или -SO₂R^{c5}; R^{c1} и R^{c5} независимо представляют собой C₁₋₆алкил;

[0197] L₂ представляет собой -O(R^{L-1})_{n1}; R^{L-1} представляет собой C₁₋₆алкилен; n1 равняется 0 или 1;

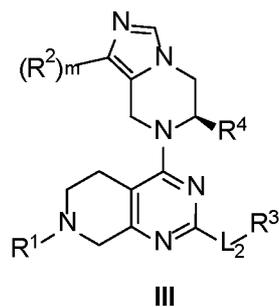
[0198] R³ представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², или -NR^{e1}R^{e2}; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0199] R³⁻² независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻¹⁻¹, или галоген;

[0200] R³⁻¹⁻¹ независимо представляет собой дейтерий или галоген;

[0201] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил.

[0202] В определенном варианте осуществления азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, описанное выше, характеризуется структурой, показанной ниже:



[0203] m равняется 0 или 1;

[0204] R^2 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил или галоген;

[0205] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

[0206] R^1 представляет собой нафтил, хинолинил, нафтил, замещенный одним или более R^{1-1} , или хинолинил, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0207] R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, $-NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил-О-, замещенный одним или более R^{1-1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0208] R^{1-1-2} представляет собой C_{1-6} алкил-О-;

[0209] R^c представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный $-NH_2$, C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-4} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или $-NH_2$;

R^{c2} представляет собой C_{1-6} алкил;

[0210] R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $C(=O)R^{c1}$ или $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0211] L_2 представляет собой $-O(R^{L-1})_{n1}$; R^{L-1} представляет собой C_{1-6} алкилен; $n1$ равняется 1;

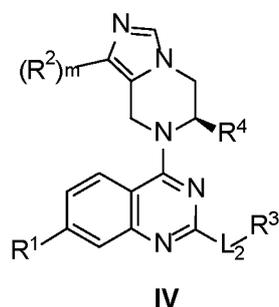
[0212] R^3 представляет собой “5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, замещенный одним или более R^{3-2} , или $-NR^{e1}R^{e2}$, при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0213] R^{3-2} независимо представляет собой C_{1-2} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} ;

[0214] R^{3-1-1} независимо представляет собой дейтерий;

[0215] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

[0216] В определенном варианте осуществления азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, описанное выше, характеризуется структурой, показанной ниже:



[0217] m равняется 0 или 1;

[0218] R^2 представляет собой $-CN$, C_{1-3} алкил или галоген;

[0219] R^4 представляет собой C_{1-6} алкил;

[0220] R^1 представляет собой нафтил, хинолинил, нафтил, замещенный одним или более R^{1-1} , или хинолинил, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0221] R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, $-NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил-О-, замещенный одним или более R^{1-1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0222] R^{1-1-2} представляет собой C_{1-6} алкил-О-;

[0223] R^c представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный $-NH_2$, C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-4} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или $-NH_2$; R^{c2} представляет собой C_{1-6} алкил;

[0224] R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $C(=O)R^{c1}$ или $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

[0225] L_2 представляет собой $-O(R^{L-1})_{n1}$; R^{L-1} представляет собой C_{1-6} алкилен; $n1$ равняется 1;

[0226] R^3 представляет собой “5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, замещенный R^{3-2} , или $-NR^{e1}R^{e2}$;

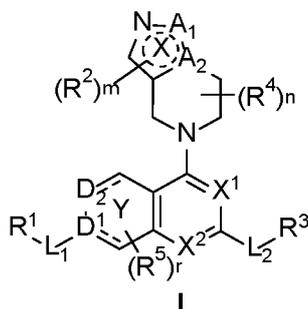
[0227] R^{3-2} представляет собой C_{1-2} алкил;

[0228] R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

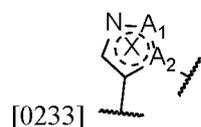
[0229] В определенном варианте осуществления представлено азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе описанные выше, при этом азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I определено как вариант 1, вариант 2 или вариант 3:

[0230] вариант 1:

[0231] азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



[0232] где “ \equiv ” представляет собой одинарную или двойную связь;



[0233] представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A_1 представляет собой CH, O или N; A_2 представляет собой C или N;

[0234] m равняется 0, 1 или 2;

[0235] R^2 представляет собой $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-OR^{2a}$, $-C(=O)R^{2b}$, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)OR^{2d}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , C_{6-20} арил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0236] R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-O-, $-C(=O)R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{34}$ или $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

[0237] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0238] R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

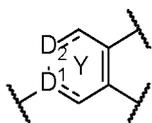
[0239] n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0240] R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} алкил-O-, O=, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или

3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N;

[0241] R^{4i} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил-O-, - $NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

[0242] R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;



[0243] представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил;

где D^1 представляет собой C, CH или N; D_2 представляет собой $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$, где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, CH, CH_2 , O, S, N или NH;

[0244] r равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0245] R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

[0246] X^1 и X^2 независимо представляют собой CR^b или N, и X^1 и X^2 одновременно не представляют собой CR^b ;

[0247] L_1 представляет собой связь, $-C(=O)-$ или C_{1-6} алкилен;

[0248] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N, и

замещенный одним или более R^{1-2} »; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0249] R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, $-C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-О-, C_{3-10} циклоалкил, «5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из О и N», C_{6-20} арил, «5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из О и N», C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_{1-6} алкил-О-, замещенный одним или более R^{1-1-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-3} , «5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из О и N, замещенный одним или более R^{1-1-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1-5} , или «5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из О и N», замещенный одним или более R^{1-1-6} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0250] R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} и R^{1-1-6} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$ или $-C(=O)NR^{25}R^{26}$.

[0251] R^{11} , R^{21} , R^{12} , R^{22} , R^{13} , R^{23} , R^{14} , R^{24} , R^{15} , R^{25} , R^{16} и R^{26} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0252] L_2 представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-C(=O)-$, $-O(R^{L-1})_{n1}-$, $-S(R^{L-2})_{n2}-$ или $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$; R^{L-1} , R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C_{1-6} алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; $n1$, $n2$ и $n3$ независимо равняются 0 или 1;

[0253] R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-3} , $-OR^d$, $-SR^{d1}$, $-NR^{e1}R^{e2}$ или $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0254] R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , гидроксил, C_{1-6} алкил-O-, галоген, O=, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

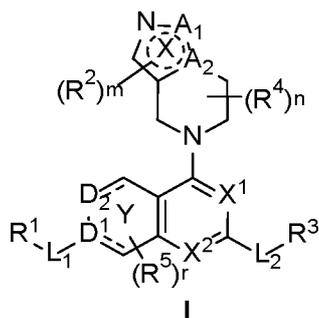
[0255] R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O и N” или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

[0256] R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-O-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

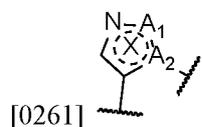
[0257] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

[0258] вариант 2:

[0259] азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



[0260] где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;



[0261] представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A₁ представляет собой CH, O или N; A₂ представляет собой C или N;

[0262] m равняется 0, 1 или 2;

[0263] R² представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R²⁻¹, галоген, -OR^{2a}, -C(=O)R^{2b}, -NR^{2c1}R^{2c2}, -C(=O)OR^{2d}, -C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}, C₃₋₁₀циклоалкил, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R²⁻², “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O и N”, замещенный одним или более R²⁻³, C₆₋₂₀арил, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R²⁻⁴, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R²⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0264] R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкил-О-, $-C(=O)R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{34}$ или $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

[0265] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

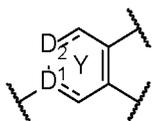
[0266] R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

[0267] n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

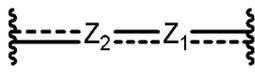
[0268] каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} -алкил-О-, О=, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из О, S и N;

[0269] R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} -алкил-О-, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

[0270] R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;



[0271] представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из О, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из О, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил;

где D^1 представляет собой C, CH или N; D_2 представляет собой , где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, CH, CH₂, O, S, N или NH;

[0272] r равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0273] R^5 независимо представляет собой галоген или C₁-алкил;

[0274] X^1 и X^2 независимо представляют собой CR^b или N, и X^1 и X^2 одновременно не представляют собой CR^b;

[0275] L_1 представляет собой связь, -C(=O)- или C₁₋₆-алкилен;

[0276] R^1 представляет собой C₆₋₂₀арил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹, или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N, и замещенный одним или более R¹⁻²”; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0277] R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, -C(=O)R¹¹, -NR¹²R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₁₋₆-алкил-O-, C₃₋₁₀-циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из O и N”, C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻¹, C₁₋₆-алкил-O-, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻², C₃₋₁₀-циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻³, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁴, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁵, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома,

выбранные из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁶; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0278] R¹⁻¹⁻¹, R¹⁻¹⁻², R¹⁻¹⁻³, R¹⁻¹⁻⁴, R¹⁻¹⁻⁵ и R¹⁻¹⁻⁶ независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, C₁₋₆алкил, -C(=O)R²¹, -NR²²R²³, -C(=O)OR²⁴ или -C(=O)NR²⁵R²⁶;

[0279] R¹¹, R²¹, R¹², R²², R¹³, R²³, R¹⁴, R²⁴, R¹⁵, R²⁵, R¹⁶ и R²⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0280] L₂ представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -C(=O)-, -O(R^{L-1})_{n1}-, -S(R^{L-2})_{n2}- или -NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-; R^{L-1}, R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C₁₋₆алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C₁₋₆алкил; n1, n2 и n3 независимо равняются 0 или 1;

[0281] R³ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻¹, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻³, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4}; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0282] R³⁻¹, R³⁻² и R³⁻³ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻¹⁻¹, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, галоген, O=, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

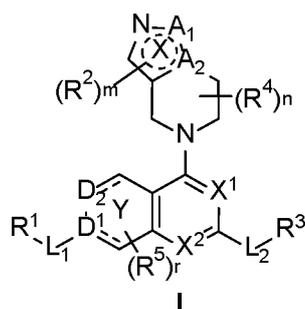
[0283] R^d, R^{d1}, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₁₀циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O и N” или C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻¹⁻²;

[0284] R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой дейтерий, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил-O-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

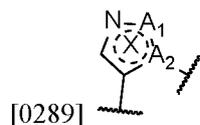
[0285] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил.

[0286] вариант 3:

[0287] азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



[0288] где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;



[0289] представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил, A_1 представляет собой CH, O или N; A_2 представляет собой C или N;

[0290] m равняется 0, 1 или 2;

[0291] R^2 представляет собой $-CN$, C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-OR^{2a}$, $-C(=O)R^{2b}$, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)OR^{2d}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-10} -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} ,

“4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , C_{6-20} арил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0292] R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-O-, $-C(=O)R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{34}$ или $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

[0293] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

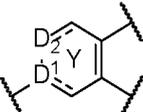
[0294] R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

[0295] n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0296] каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} алкил-O-, O=, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N;

[0297] R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, -
 $NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

[0298] R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6}
 алкил;

[0299]  представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил,
 содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “5–7-членный
 гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или 5–7-
 членный циклоалкенил; где D^1 представляет собой C, CH или N; D_2 представляет собой
 $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$, где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, CH, CH_2 , O, S, N
 или NH;

[0300] r равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

[0301] R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

[0302] X^1 и X^2 независимо представляют собой CR^b или N, и X^1 и X^2 одновременно не
 представляют собой CR^b ;

[0303] L_1 представляет собой связь, $-C(=O)-$ или C_{1-6} алкилен;

[0304] R^1 представляет собой C_{6-20} арил, C_{8-11} бензоциклоалкенил, “5–12-членный
 гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, выбранные из O, S и N”, C_{6-20} арил,
 замещенный одним или более R^{1-1} , или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4
 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии,

что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0305] R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, циано, $-C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{6-20} арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_{1-6} алкил-O-, замещенный одним или более R^{1-1-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-3} , “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1-5} , или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-6} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными; или, если число R^{1-1} или R^{1-2} составляет более чем один, два необязательные R^{1-1} или R^{1-2} соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин;

[0306] R^c , R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$, R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{6-20} арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1-1} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{4-1-2} , “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо

выбранные из O и N”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻³, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁴, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

[0307] R¹⁻¹⁻¹, R¹⁻¹⁻², R¹⁻¹⁻³, R¹⁻¹⁻⁴, R¹⁻¹⁻⁵, R¹⁻¹⁻⁶, R⁴⁻¹⁻¹, R⁴⁻¹⁻², R⁴⁻¹⁻³, R⁴⁻¹⁻⁴ и R⁴⁻¹⁻⁵ независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, C₁₋₆алкил, -C(=O)R²¹, -NR²²R²³, -C(=O)OR²⁴ или -C(=O)NR²⁵R²⁶;

[0308] R¹¹, R²¹, R²², R²³, R¹⁴, R²⁴, R¹⁵, R²⁵, R¹⁶ и R²⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

[0309] L₂ представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -C(=O)-, -O(R^{L-1})_{n1}-, -S(R^{L-2})_{n2}- или -NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-; R^{L-1}, R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C₁₋₆алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C₁₋₆алкил; n1, n2 и n3 независимо равняются 0 или 1;

[0310] R³ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻¹, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻³, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4}; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

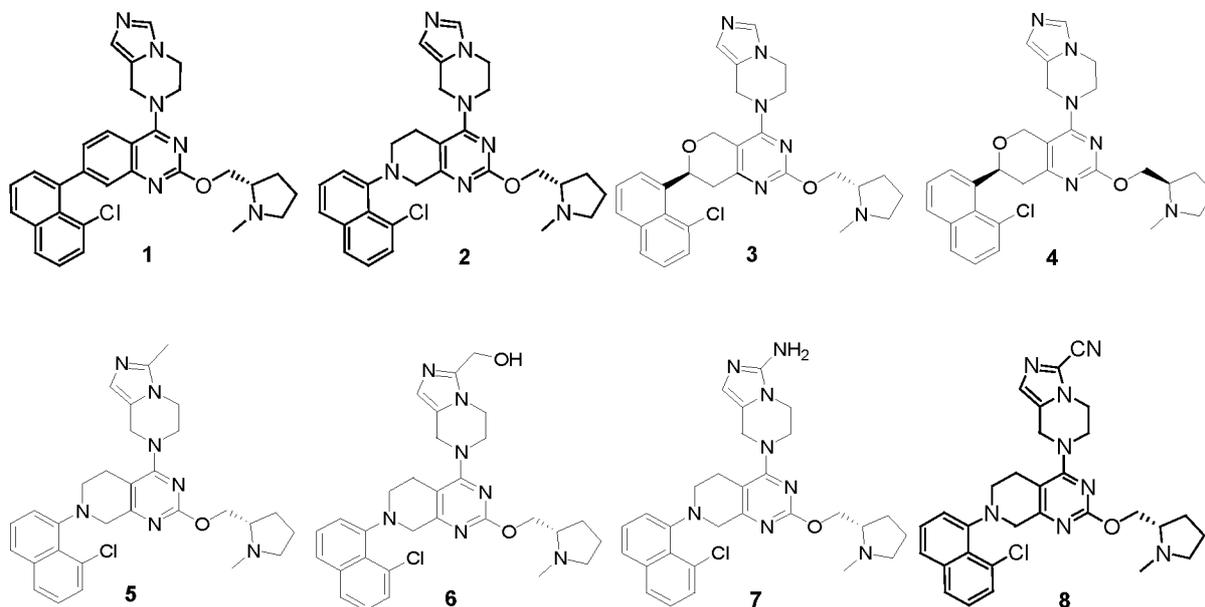
[0311] R³⁻¹, R³⁻² и R³⁻³ независимо представляют собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻¹⁻¹, гидроксид, C₁₋₆алкил-O-, галоген, O=, -NR^{e5}R^{e6} или -C(=O)NR^{e7}R^{e8};

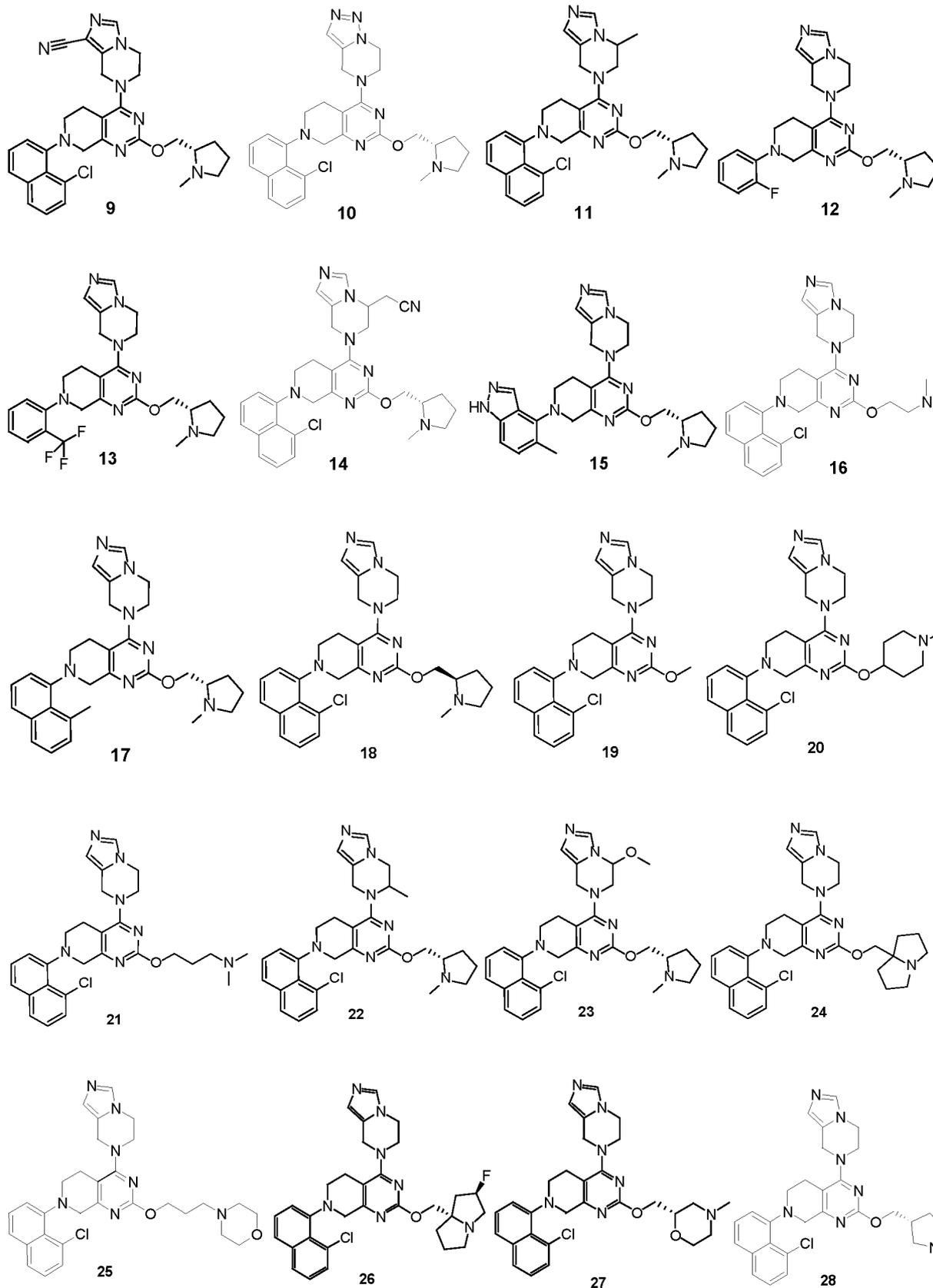
[0312] R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

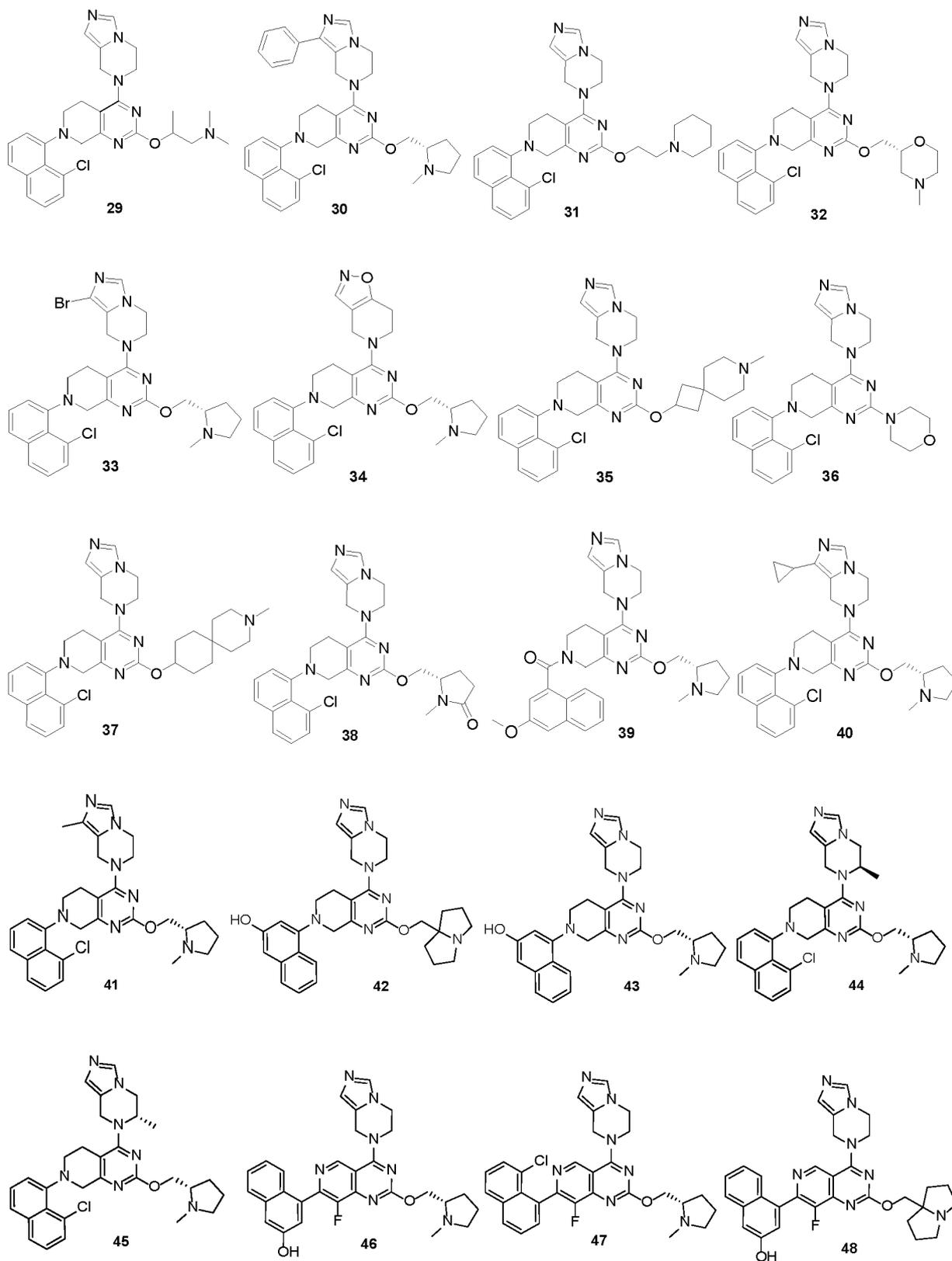
[0313] R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой дейтерий, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-O-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

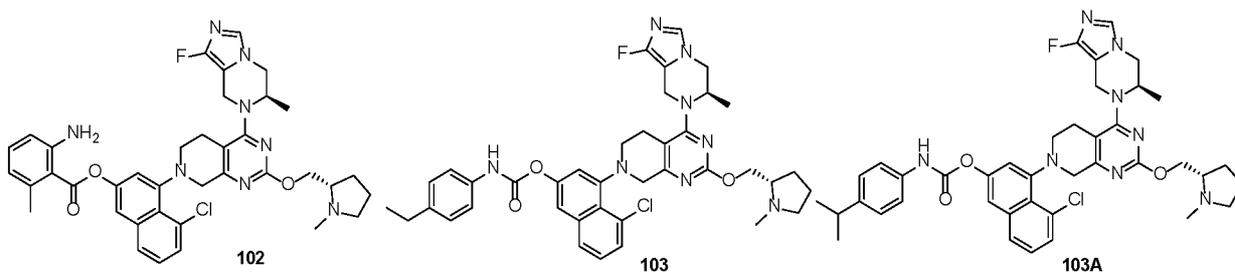
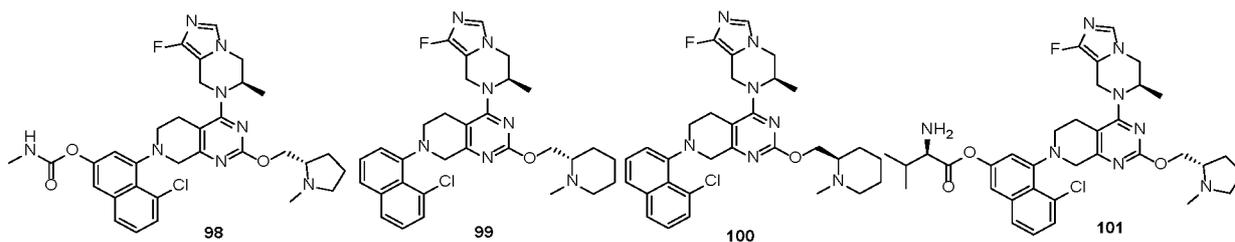
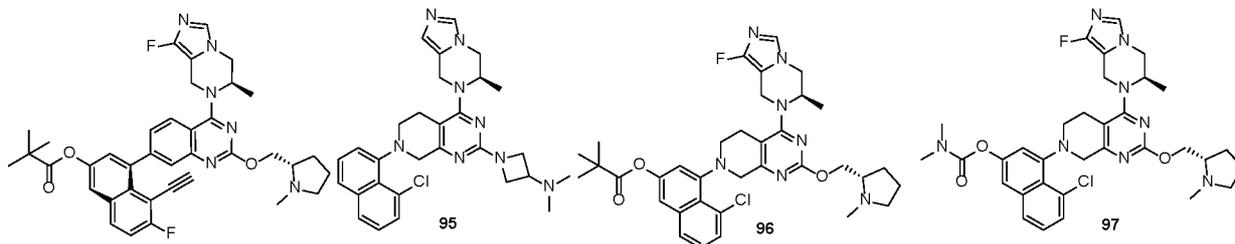
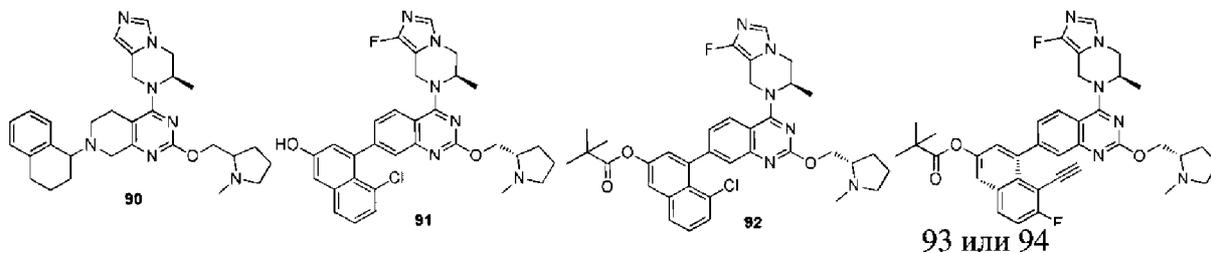
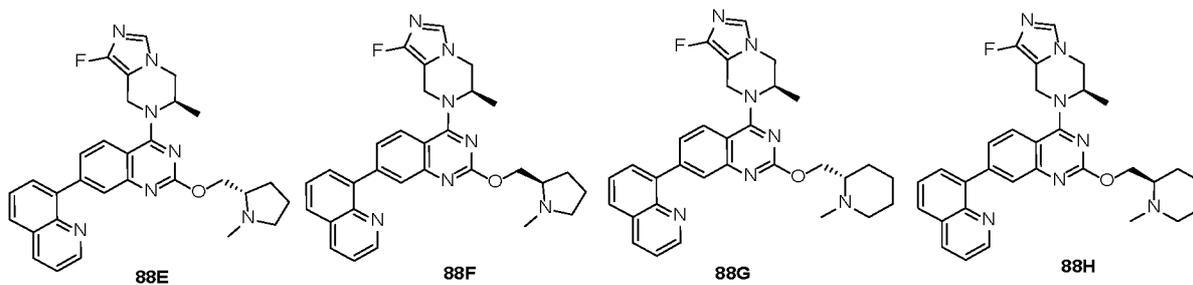
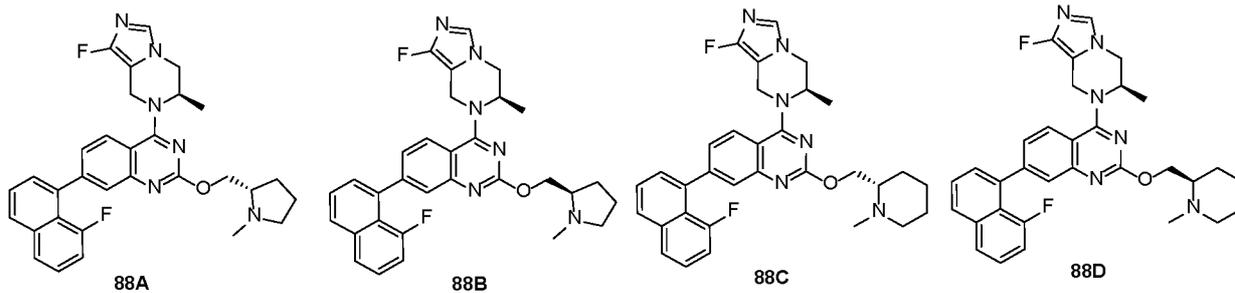
[0314] R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

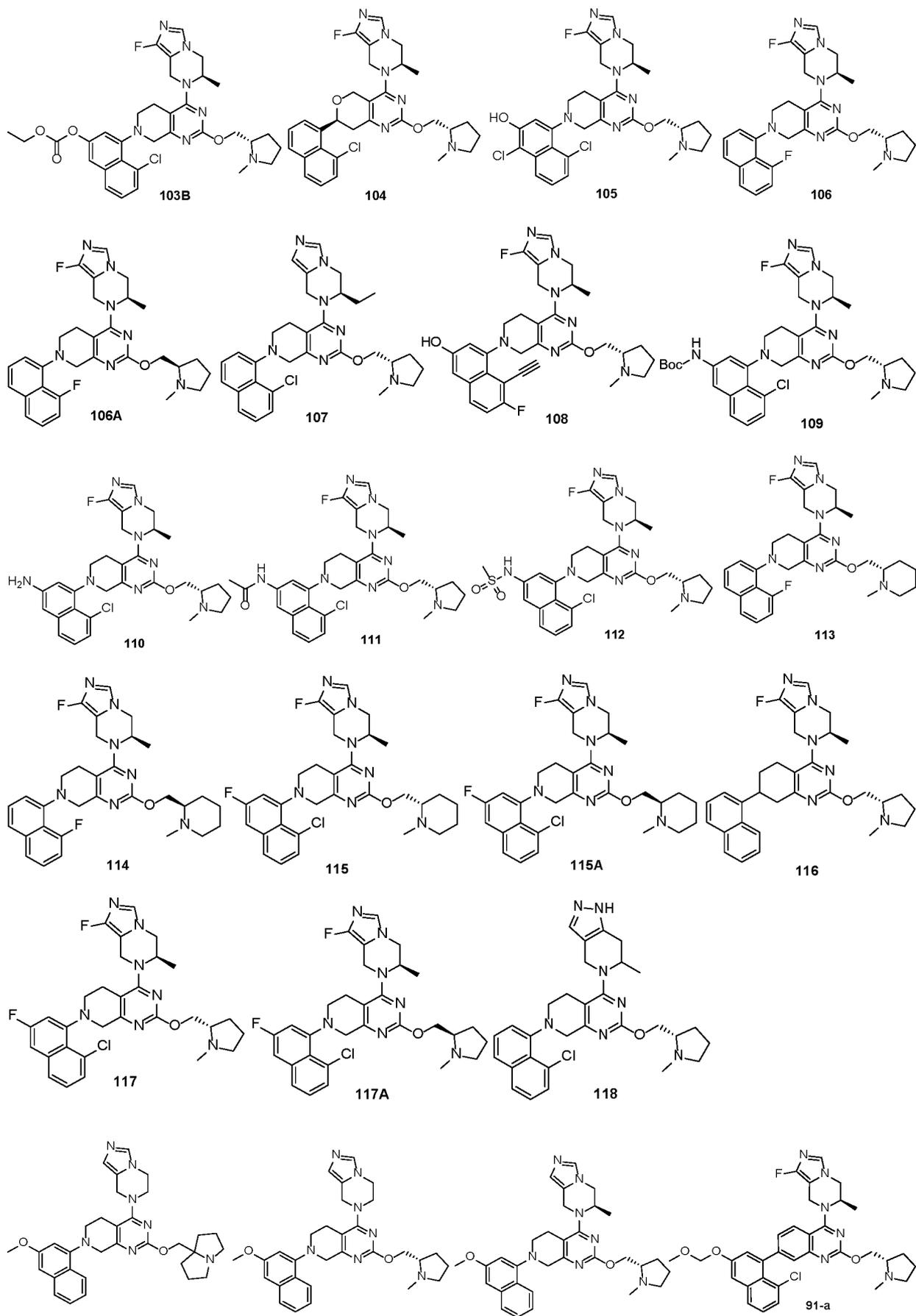
[0315] В определенном варианте осуществления азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I может характеризоваться любой из следующих структур:

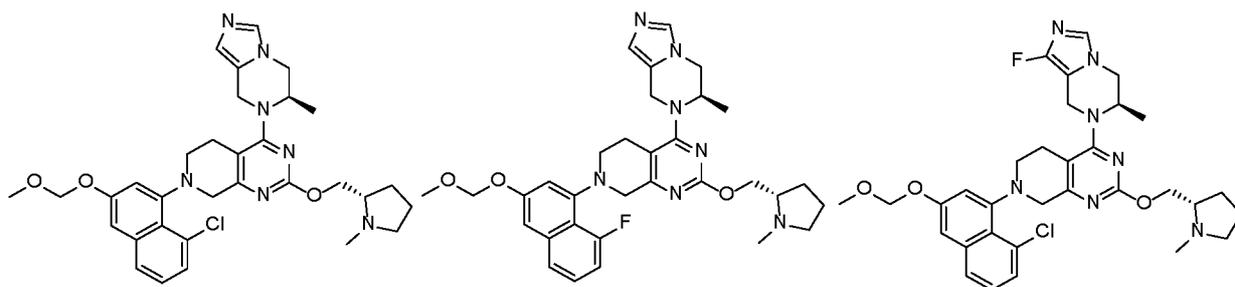




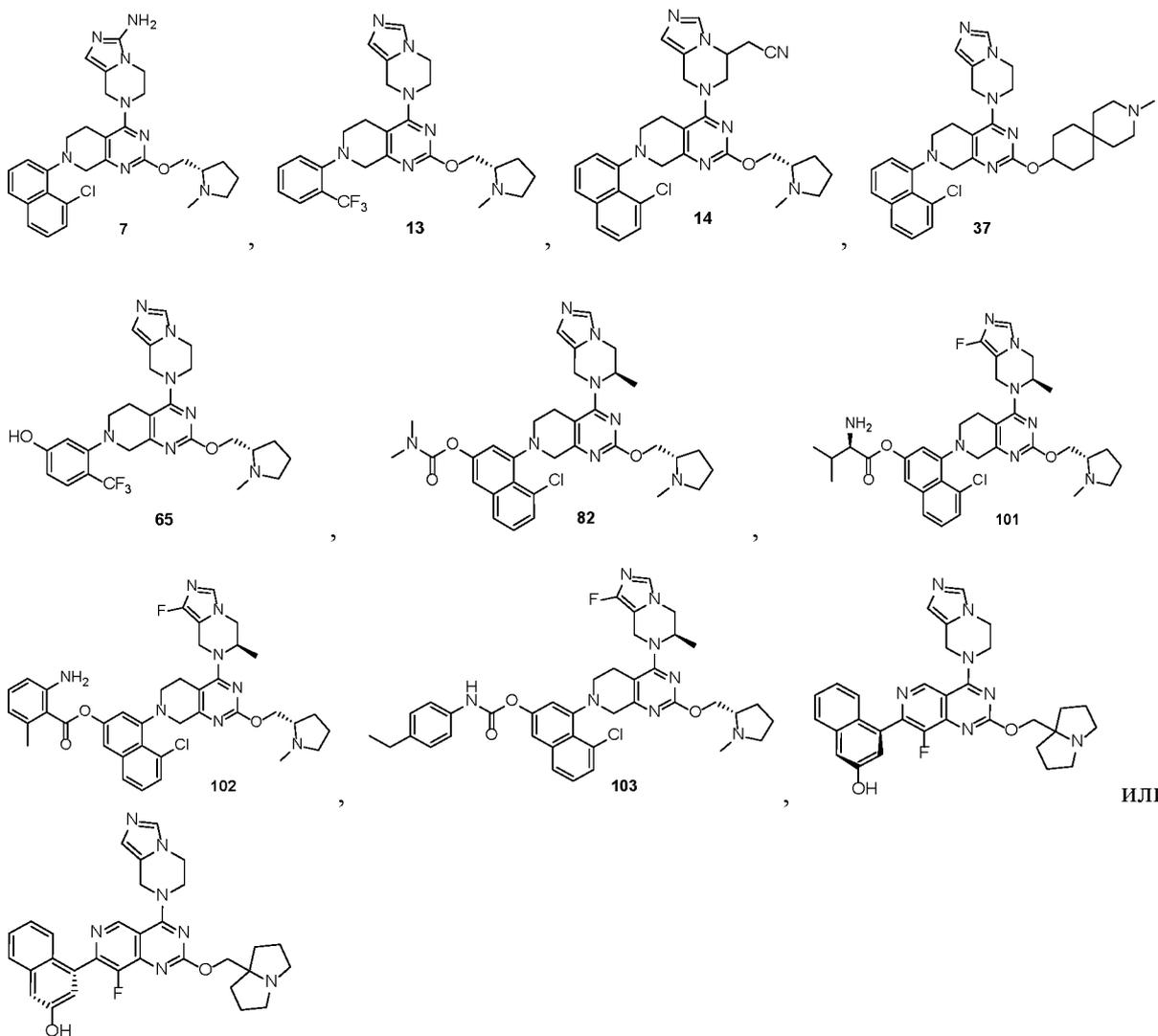




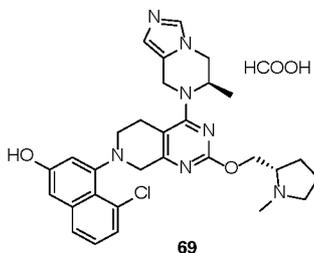




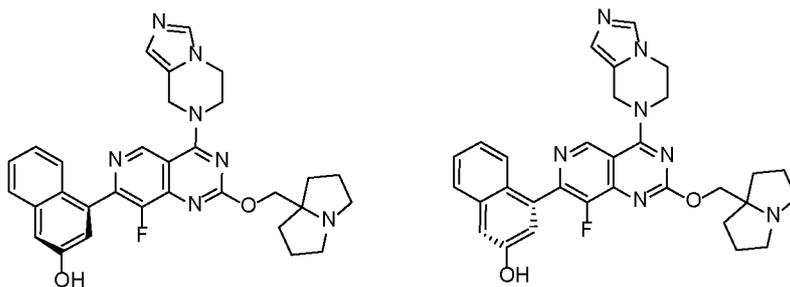
[0316] В определенном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I представляет собой трифторацетат, характеризующийся любой из следующих структур:



[0317] В определенном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I представляет собой формиат, характеризующийся следующей структурой:

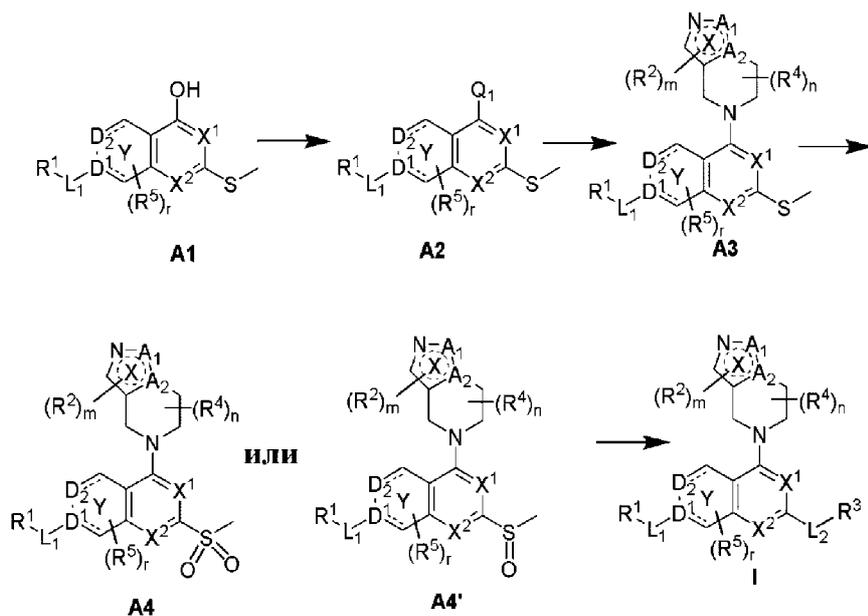


[0318] Стереизомер азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I характеризуется любой из следующих структур:



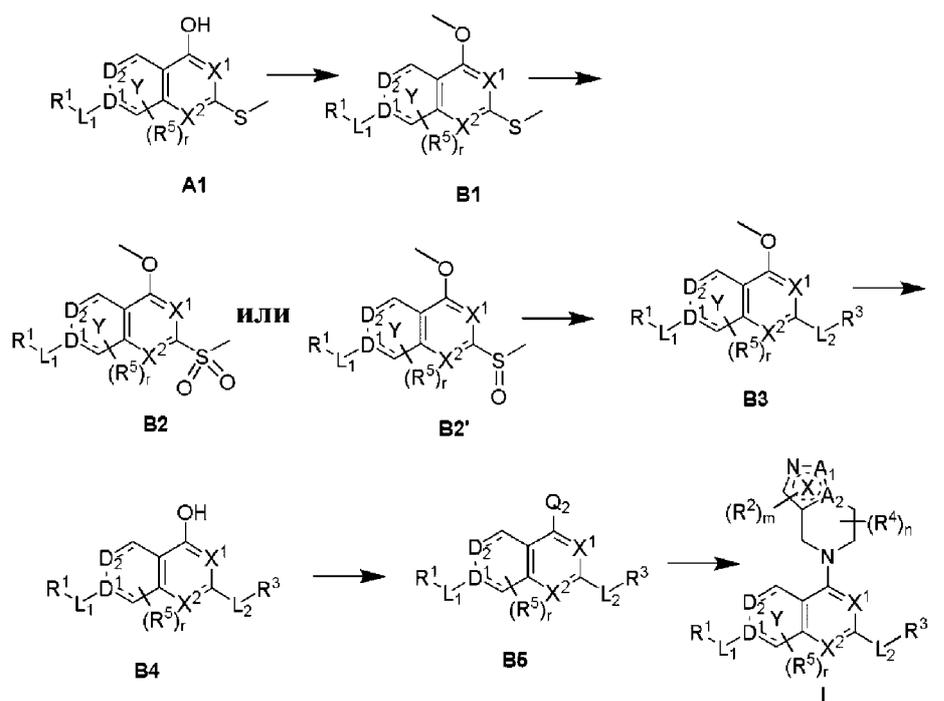
[0319] В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I, описанного выше, который представляет собой путь I, путь II, путь III, путь IV, путь V или путь VI:

[0320] путь I:



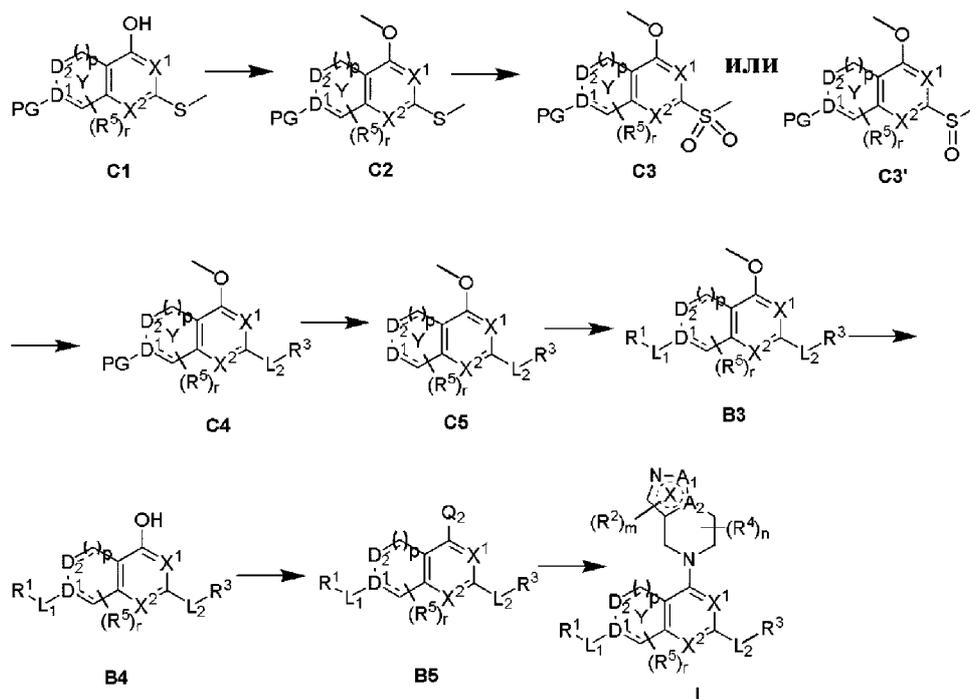
[0321] где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , D^1 , D_2 , L_1 , L_2 , X^1 , X^2 , m , n , p и g являются такими как определено выше, и Q_1 представляет собой уходящую группу; путь I включает следующие стадии: превращение гидроксила соединения A1 в уходящую группу с получением A2, превращение A2 в A3 путем реакции нуклеофильного замещения, окисление A3 до A4 или A4' и превращение A4 или A4' в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения;

[0322] путь II:



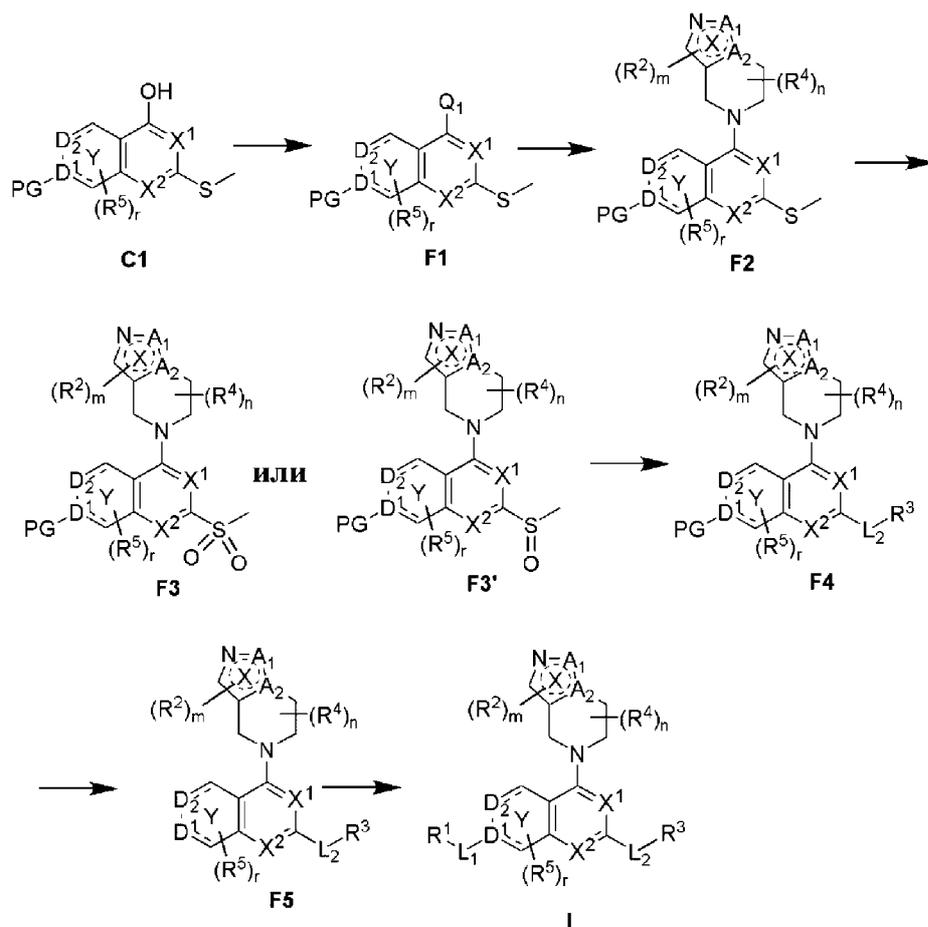
[0323] где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁, A₂, D¹, D₂, L₁, L₂, X¹, X², m, n, p и r являются такими, как определено выше, и Q₂ представляет собой уходящую группу (такую как OTf или Cl); путь II включает следующие стадии: введение защиты в соединение A1 с помощью группы Me с получением B1, окисление B1 с получением B2 или B2', превращение B2 или B2' в B3 путем реакции нуклеофильного замещения или других способов, превращение B3 в B4 путем удаления метильной защитной группы, превращение гидроксила в B4 в уходящую группу с получением B5 и превращение B5 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения или других способов;

[0324] путь III:



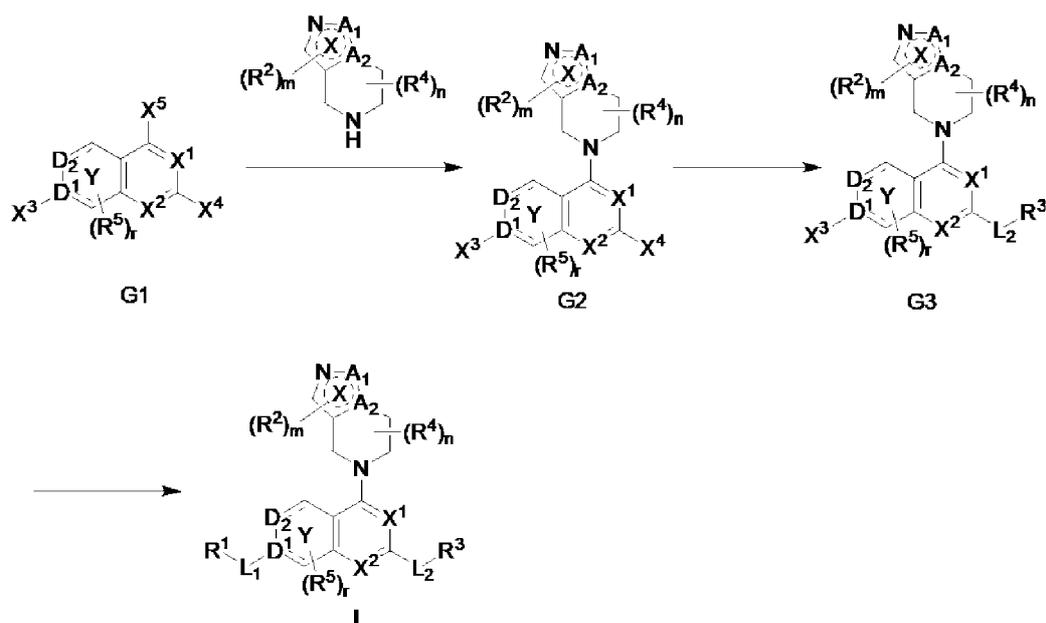
[0325] где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , D^1 , D_2 , L_1 , L_2 , X^1 , X^2 , m , n , p и g являются такими, как определено выше, PG и Q_2 независимо представляют собой уходящую группу (такую как OTf или Cl); PG представляет собой H или защитную группу для аминогруппы, такую как THP , Boc или Cbz ; путь III включает следующие стадии: введение защиты в соединение $C1$ с помощью группы Me с получением $C2$, окисление $C2$ с получением $C3$ или $C3'$, превращение $C3$ или $C3'$ в $C4$ путем реакции нуклеофильного замещения, удаление защитной группы из $C4$ с получением $C5$, превращение $C5$ в $B3$ путем реакции нуклеофильного замещения, сочетания или других способов, превращение $B3$ в $B4$ путем удаления метильной защитной группы, превращение гидроксила в $B4$ в уходящую группу с получением $B5$ и превращение $B5$ в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения;

[0326] путь IV:



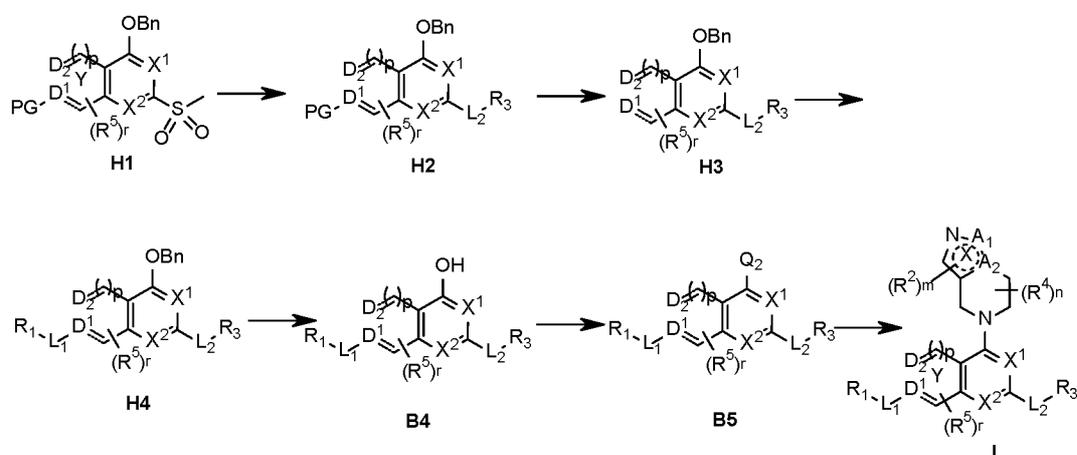
[0327] где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁, A₂, D¹, D₂, L₁, L₂, X¹, X², m, n, p и r являются такими, как определено выше, Q₁ независимо представляет собой уходящую группу (такую как OTf или Cl); PG представляет собой H или защитную группу для аминогруппы, такую как THP, Boc или Cbz; путь IV включает следующие стадии: превращение гидроксила в соединении C1 в уходящую группу с получением F1, превращение F1 в F2 путем реакции нуклеофильного замещения, окисление F2 с получением F3 или F3', превращение F3 или F3' в F4 путем реакции нуклеофильного замещения, удаление защитной группы из F4 с получением F5 и превращение F5 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания;

[0328] путь V:



[0329] где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , D^1 , D_2 , L_1 , L_2 , X^1 , X^2 , m , n , p и r являются такими, как определено выше, и X^3 , X^4 и X^5 независимо представляют собой уходящую группу, такую как OTf, Cl или Br; путь V включает следующие стадии: превращение соединения G1 в G2 путем реакции нуклеофильного замещения, превращение G2 в G3 путем реакции нуклеофильного замещения и превращение G3 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания;

[0330] путь VI:

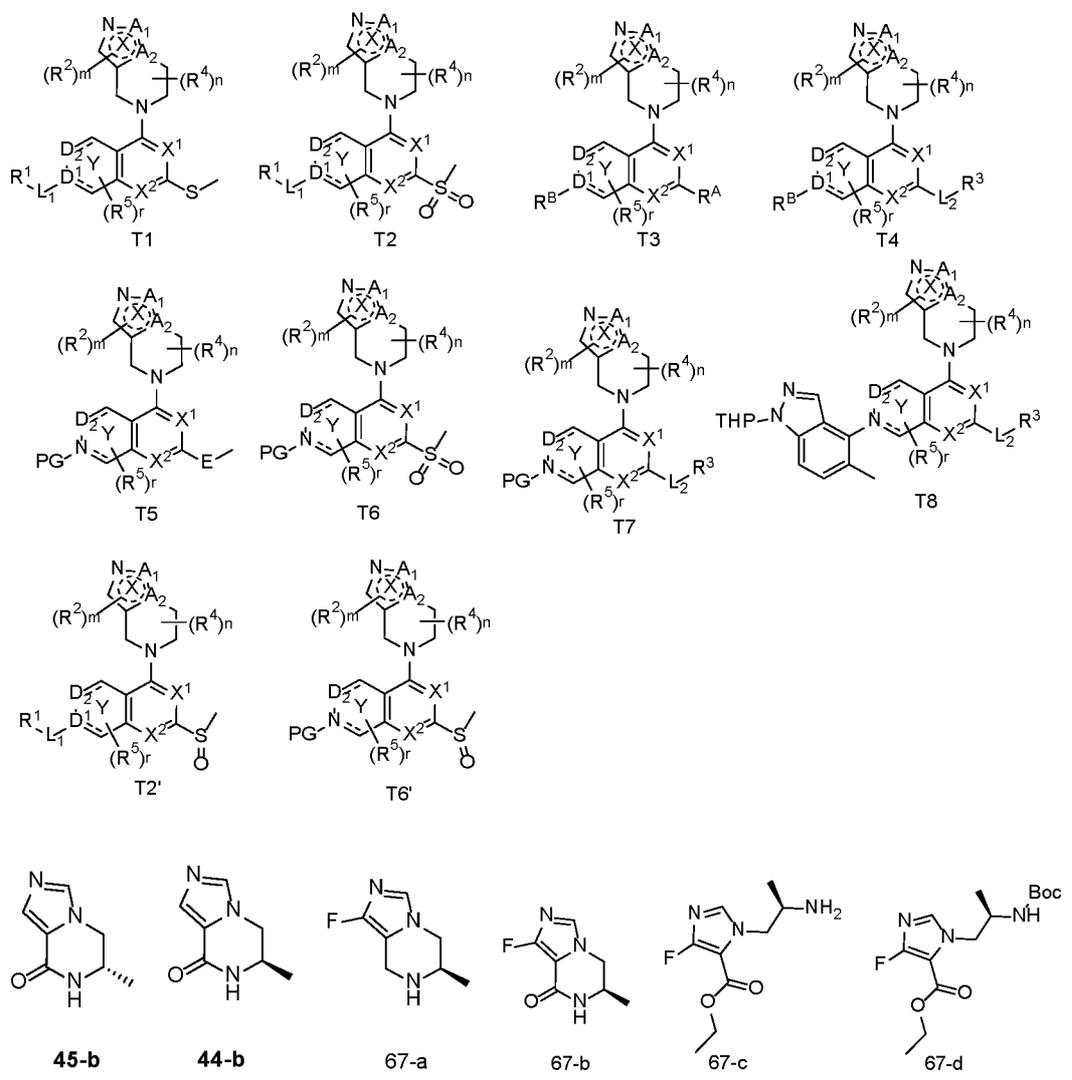


[0331] где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A_1, A_2, D^1, D_2, L_1, L_2, X^1, X^2, m, n, p$ и g являются такими, как определено выше, и Q_2 представляет собой уходящую группу, такую как OTf или Cl; путь VI включает следующие стадии: превращение соединения H1 в H2 путем реакции нуклеофильного замещения, превращение H2 в H3 путем удаления защитной группы и превращение H3 в H4 путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания, H4 преобразовывают в B5 путем удаления бензильной защитной группы, гидроксил в B4 преобразовывают в B5 и B5 преобразовывают в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения.

[0332] Условия и стадии, применяемые для химических реакций, участвующих в различных реакционных путях, описанных в настоящем изобретении, могут быть определены со ссылкой на условия и стадии таких реакций, которые являются традиционными в данной области техники, в частности, со ссылкой на следующий документ: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ED., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) и их последующие редакции.

[0333] Содержания этих документов включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединения, полученные с помощью способа выше, могут быть дополнительно модифицированы в периферическом положении со ссылкой на связанные способы в документах выше, с получением других целевых соединений по настоящему изобретению.

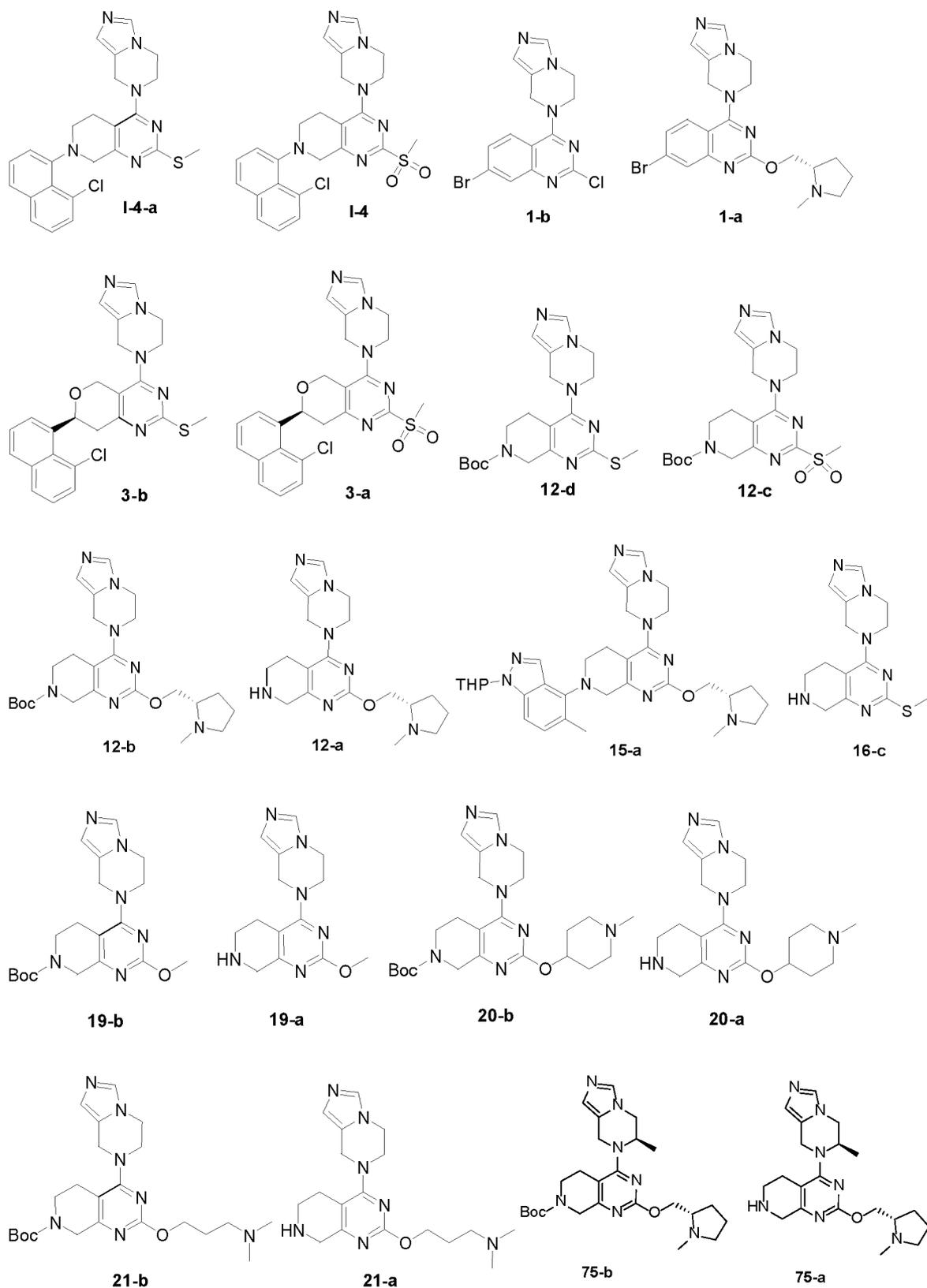
[0334] В настоящем изобретении также предусмотрено соединение формулы T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T2', T6', 45-b, 44-b, 67-a, 67-b, 67-c или 67-d:

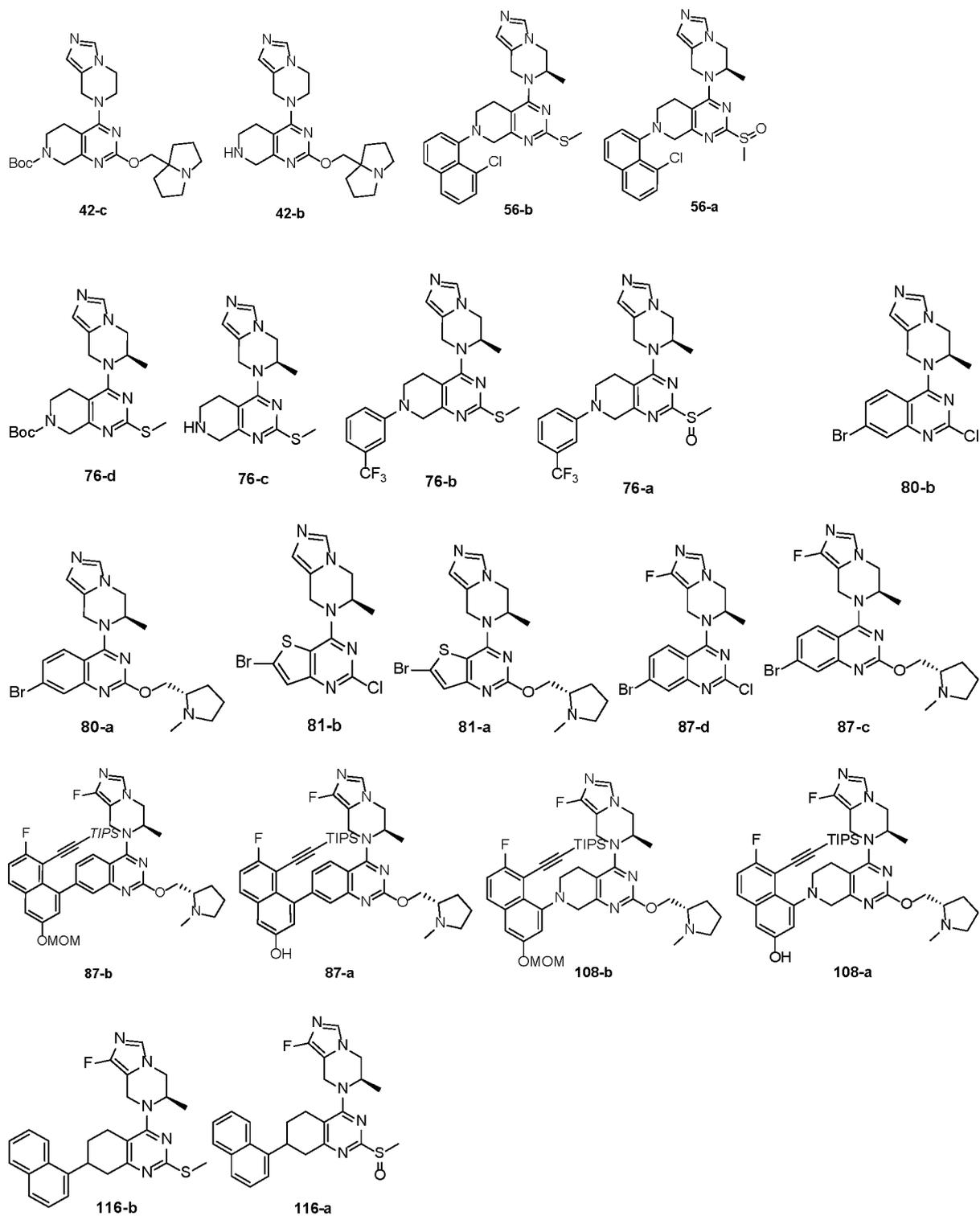


[0335] где A_1 , A_2 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 , L_2 , R^3 , D^1 , D_2 , L_1 , R^1 , R^5 , m , n и r являются такими, как определено выше;

[0336] R^A и R^B независимо представляют собой уходящую группу (такую как Cl, Br или OTf), и PG представляет собой H или защитную группу для аминогруппы (такую как THP, Boc или Cbz); E представляет собой O или S.

[0337] В определенном варианте осуществления соединение формулы T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T2' или T6' представляет собой любое из следующих соединений:





[0338] В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая вещество **A** и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где вещество **A** представляет собой терапевтически эффективное количество

азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его таутомера или изотопно меченного соединения на его основе, описанных выше.

[0339] В настоящем изобретении также предусмотрено применение вещества А в изготовлении ингибитора RAS, при этом вещество А представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе, описанные выше.

[0340] При применении вещества А в изготовлении ингибитора RAS, RAS представляет собой RAS дикого типа или мутировавшие формы RAS; мутировавшие формы RAS представляют собой, например, мутацию KRAS, HRAS или NRAS, где мутация KRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12S, KRAS G12A, KRAS G12V или KRAS G13D, и в качестве другого примера KRAS G12C, KRAS G12D или KRAS G12V; мутация HRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например HRAS G12C, HRAS G12D, HRAS G12S, HRAS G12A, HRAS G12V или HRAS G13D; мутация NRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например NRAS G12C, NRAS G12D, NRAS G12S, NRAS G12A, NRAS G12V или NRAS G13D; мутировавшие формы RAS в качестве другого примера представляют собой KRAS G12C.

[0341] В настоящем изобретении также предусмотрено применение вещества А в изготовлении лекарственного препарата, при этом лекарственный препарат применяется для лечения или предупреждения связанного с RAS заболевания; вещество А представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его

фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе, описанные выше.

[0342] При применении вещества А в изготовлении лекарственного препарата RAS представляет собой RAS дикого типа или мутировавшие формы RAS. Мутировавшие формы RAS представляют собой, например, мутацию KRAS, HRAS или NRAS, где мутация KRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12S, KRAS G12A, KRAS G12V или KRAS G13D, и в качестве другого примера KRAS G12C, KRAS G12D или KRAS G12V; мутация HRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например HRAS G12C, HRAS G12D, HRAS G12S, HRAS G12A, HRAS G12V или HRAS G13D; мутация NRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например NRAS G12C, NRAS G12D, NRAS G12S, NRAS G12A, NRAS G12V или NRAS G13D; мутировавшие формы RAS в качестве другого примера представляют собой KRAS G12C.

[0343] При применении вещества А в изготовлении лекарственного препарата связанное с RAS заболевание представляет собой, например, рак. Рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака аппендикса, рака поджелудочной железы, MYH-ассоциированного полипоза, гематологического рака, рака молочной железы, рака эндометрия, рака желчного пузыря, рака желчной протоки, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичника, рака шейки матки, рака яичка, рака почки, рака головы и шеи, рака кости, рака кожи, ректального рака, рака печени, рака пищевода, рака желудка, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0344] В настоящем изобретении также предусмотрено применение вещества А в изготовлении лекарственного препарата, при этом лекарственный препарат применяется для лечения или предупреждения рака; вещество А представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе, описанные выше. Рак представляет собой, например, одно или более из рака толстой кишки, рака аппендикса, рака поджелудочной железы, МҮН-ассоциированного полипоза, гематологического рака, рака молочной железы, рака эндометрия, рака желчного пузыря, рака желчной протоки, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичника, рака шейки матки, рака яичка, рака почки, рака головы и шеи, рака кости, рака кожи, ректального рака, рака печени, рака пищевода, рака желудка, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

[0345] Термин “более” относится к 2, 3, 4 или 5.

[0346] Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения, раскрытого в данном документе, которое получено с применением относительно безопасных и фармацевтически приемлемых кислот или оснований. Когда соединение, раскрытое в данном документе, содержит относительно кислотную функциональную группу, может быть получена соль присоединения основания путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемого основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают без ограничения соль лития, соль натрия, соль калия, соль кальция, соль алюминия, соль магния, соль цинка, соль висмута, соль аммония и соль диэтаноламина. Когда соединение,

раскрытое в данном документе, содержит относительно основную функциональную группу, может быть получена соль присоединения кислоты путем приведения нейтральной формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемой кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая кислота включает неорганические кислоты, включающие без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту и серную кислоту. Фармацевтически приемлемые кислоты включают органические кислоты, включающие без ограничения уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, изомаляновую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту, изоникотиновую кислоту, кислую лимонную кислоту, олеиновую кислоту, дубильную кислоту, пантотеновую кислоту, битартрат, аскорбиновую кислоту, гентизиновую кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, сахарную кислоту, муравьиную кислоту, этансульфоновую кислоту, памоевую кислоту (т. е. 4,4'-метилен-бис(3-гидроксил-2-нафтойную кислоту)) и аминокислоты (например, глутаминовую кислоту и аргинин). Если соединение, раскрытое в данном документе, содержит как относительно кислотную функциональную группу, так и относительно основную функциональную группу, оно может быть превращено либо в соль присоединения основания, либо в соль присоединения кислоты. Подробности см. в Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of*

Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977) или *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

[0347] Термин “стереоизомер” относится к изомерам молекулы, имеющим такой же порядок атомов или радикалов, но отличные пространственные ориентации, как, например, цис-транс-изомер, оптический изомер или атропоизомер. Такие стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены посредством асимметричного синтеза или хирального разделения (включая без ограничения тонкослойную хроматографию, центробежную разделительную хроматографию, колоночную хроматографию, газовую хроматографию и жидкостную хроматографию высокого давления), а также могут быть получены посредством хирального разделения с помощью связывания (химического связывания и т. д.) или солеобразования (физического связывания и т. д.) с другими хиральными соединениями.

[0348] Термин “таутомер” относится к функциональным изомерам молекулы, где атом быстро мигрирует между двумя положениями. Например, ацетон и 1-пропен-2-ол могут подвергаться взаимному превращению, если атом водорода быстро мигрирует между атомами кислорода и α -углерода.

[0349] Термин “изотопно меченное соединение” относится к соединению, где один или более атомов заменены одним или более атомами с конкретной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопа, который может быть включен в соединение, раскрытое в данном документе, включают без ограничения изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, серы и хлора (например, 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 18F , 35S и 36Cl). Изотопно меченное соединение по настоящему изобретению обычно может

быть получено путем замены не меченного изотопом реагента изотопно меченным реагентом в соответствии со способами, описанными в данном документе.

[0350] Термин “галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

[0351] Термин “алкил” относится к линейной или разветвленной алкильной группе, содержащей определенное количество атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил и т. п.

[0352] Термин “алкилен” относится к связывающей группе между двумя другими соединениями, которая может быть линейной или разветвленной. Примеры включают без ограничения $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

[0353] Термин “алкокси” относится к группе $-\text{O}-\text{R}^{\text{X}}$, где R^{X} представляет собой алкил, определенный выше.

[0354] Термины “циклоалкил” и “карбоциклическое кольцо” относятся к насыщенной циклической группе, состоящей только из атомов углерода, содержащей определенное количество атомов углерода (например, C_3-C_6), которая представляет собой моноциклическое кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо. Циклоалкил включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0355] Термин “арил” относится к ароматической группе, состоящей из атомов углерода, при этом каждое кольцо характеризуется ароматичностью. Например, фенил или нафтил.

[0356] Термин “гетероарил” относится к циклической группе, содержащей определенное количество атомов кольца (например, 5–12 членов), определенное количество

гетероатомов (например, 1, 2 или 3) и определенные виды гетероатомов (один или более из N, O и S), которая является моноциклической или полициклической и содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо (в соответствии с правилом Хюккеля). Гетероарилы связаны с другими фрагментами молекулы посредством ароматического или неароматического колец. Гетероарилы включают без ограничения фурил, пирролил, тиенил, пиазолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил и индолил.

[0357] Термины “гетероциклил”, “гетероцикл” или “гетероциклоалкил” относятся к циклической группе, содержащей определенное количество атомов кольца (например, 3–8 членов), определенное количество гетероатомов (например, 1, 2 или 3) и определенные виды гетероатомов (один или более из N, O и S), которая является моноциклической, мостиковой или спироциклической и где каждое кольцо является насыщенным. Гетероциклоалкилы включают без ограничения азетидинил, тетрагидропирролил, тетрагидрофурил, морфолинил, пиперидинил и т. п.

[0358] Термин “гидроксил” относится к группе -ОН.

[0359] Термин “циано” относится к группе -CN.

[0360] Термин “оксо” относится к группе =O.

[0361] В замещенных группах “C_{x1}-C_{y1}”, например “C_{x1}-C_{y1}”алкил, “C_{x1}-C_{y1}”циклоалкил, “C_{x1}-C_{y1}”циклоалкенил, “C_{x1}-C_{y1}”алкоксил, “C_{x1}-C_{y1}”алкенил, “C_{x1}-C_{y1}”алкинил, “C_{x1}-C_{y1}”арил, “C_{x1}-C_{y1}”гетероарил или “C_{x1}-C_{y1}”гетероциклил, все указанные количества атомов углерода (x1 и y1 представляют собой целые числа) представляют собой

количества атомов углерода без учета заместителей, например C₁–C₆алкил представляет собой C₁–C₆алкил без учета заместителей.

[0362] Вышеуказанные предпочтительные условия могут быть произвольно объединены с получением предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения без отступления от общих знаний в данной области техники.

[0363] Реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0364] Положительные/прогрессивные эффекты настоящего изобретения являются следующими: в настоящем изобретении предусмотрены азотсодержащее гетероциклическое соединение, способ его получения и его применение, где азотсодержащее гетероциклическое соединение оказывает благоприятный ингибирующий эффект в отношении клеток при различных заболеваниях, характеризующихся наличием мутации KRAS G12C и/или KRAS G12D, и является перспективным для лечения и/или предупреждения различных заболеваний, опосредованных RAS.

Подробное описание вариантов осуществления

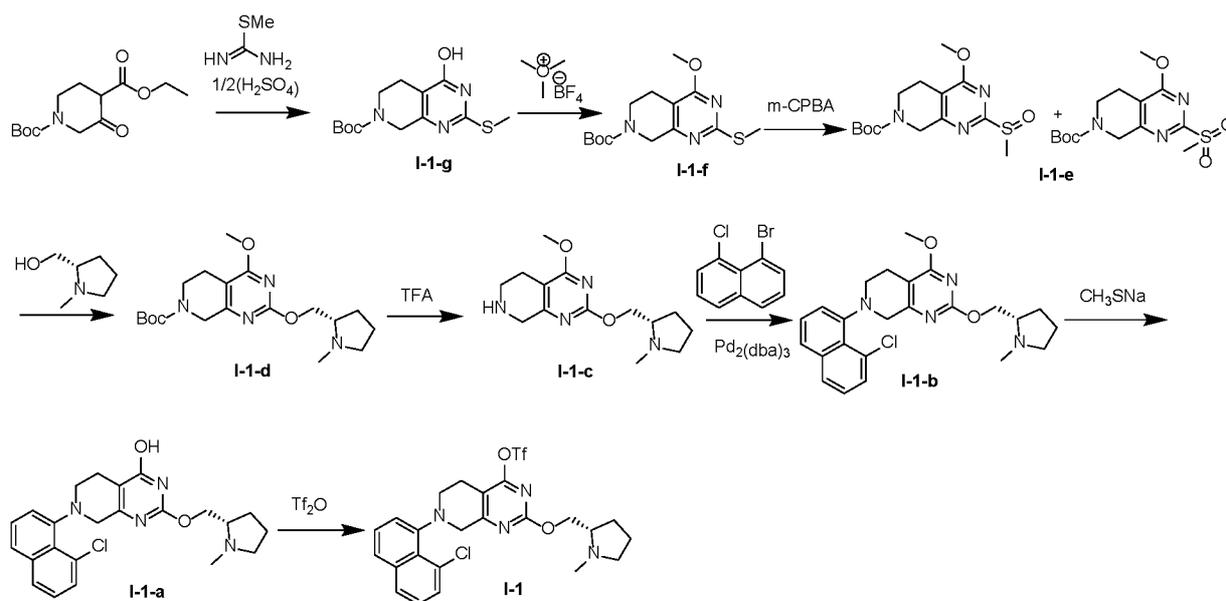
[0365] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующим примерами, которые не предназначены для ограничения настоящего изобретения. В следующих примерах экспериментальные процедуры без указанных условий проводили в соответствии с традиционными процедурами и условиями или в соответствии с инструкциями.

[0366] В настоящем изобретении комнатная температура относится к температуре окружающей среды или 10–35°C. “В течение ночи” относится к 8–15 часам. Нагрев с обратным холодильником относится к температуре кипения растворителя при атмосферном давлении.

[0367] Ниже приведен список сокращений, используемых в примерах:

- [0368] DMF *N,N*-диметилформамид
- [0369] DMAC *N,N*-диметилацетамид
- [0370] HATU гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-тетраметилмочевины
- [0371] EDCI гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида
- [0372] DIPEA диизопропилэтиламин
- [0373] Pd(PPh₃)₄ тетраakis(трифенилфосфин)палладий
- [0374] Pd(dppf)Cl₂ комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном
- [0375] Pd₂(dba)₃ трис(дибензилиденацетон)дипалладий
- [0376] LiHMDS бис(триметилсилил)амид лития
- [0377] *m*-CPBA *m*-хлорпероксибензойная кислота
- [0378] RuPhos 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
- [0379] XPhos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

[0380] TIPS	триизопропилсилил
[0381] Tf	трифторметансульфонил
[0382] NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
[0383] DMF-DMA	<i>N,N</i> -диметилформаид-диметилацеталь
[0384] THF	тетрагидрофуран
[0385] DHP	3,4-дигидро-2H-пиран
[0386] THP	2-тетрагидропиран
[0387] TFA	трифторуксусная кислота
[0388] TBAF	фторид тетрабутиламмония
[0389] MOM	метоксиметил
[0390] DMAP	4-диметиламинопиридин
[0391] ADDP	азодикарбонилдипиперидин
[0392] DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
[0393]	Путь синтеза промежуточного соединения I-1

[0394] Синтез соединения **I-1-g**

[0395] Этил-1-*N*-*трет*-бутоксикарбонил-3-оксопиперидин-4-карбоксилат (36 г, 132,69 ммоль), метанол (500 мл) и сульфат 2-метил-2-тиопсевдомочевины (44,9 г, 239,11 ммоль) добавляли в реакционную колбу. На бане с ледяной водой в вышеуказанную смесь добавляли метоксид натрия (35,9 г, 664,2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день смесь доводили до pH 6 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты на бане с ледяной водой и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали на воздухе с получением соединения **I-1-g** (53 г) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 298,2 (M+H)⁺.

[0396] Синтез соединения **I-1-f**

[0397] Неочищенный продукт **I-1-g** (4,40 г, 14,8 ммоль) растворяли в дихлорметане (600 мл). Тетрафторборат триметиллоксония (2,40 г, 16,30 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (150 мл).

Добавляли дихлорметан (150 мл × 2) для экстракции и органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 2) и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = 1/5) с получением соединения **I-1-f** (2,10 г, 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд 312,1 (M+H)⁺.

[0398] Синтез соединения **I-1-e**

[0399] Соединение **I-1-f** (2,10 г, 6,75 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл) и добавляли *m*-CPBA с чистотой 85% (3,42 г, 16,88 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 0°C в течение 3 часов в смесь добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (180 мл) для гашения реакции. Добавляли этилацетат (500 мл × 2) для экстракции и органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = 1/3) с получением соединения **I-1-e** (2,10 г, 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд 328,1 (M+H)⁺, масса/заряд 343,1 (M+H)⁺.

[0400] Синтез соединения **I-1-d**

[0401] На бане с ледяной водой в раствор соединения **I-1-e** (2,10 г, 6,12 ммоль) в толуоле (60 мл) последовательно добавляли *N*-метил-*L*-пролинол (0,85 г, 7,35 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (0,71 г, 7,35 ммоль). После перемешивания на бане с ледяной водой и в атмосфере азота в течение 0,5 часа в смесь добавляли воду (10 мл) для гашения реакции. Добавляли этилацетат (30 мл × 2) для экстракции и органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения **I-1-d** (2,20 г, 95%). LC-MS (ESI): масса/заряд 379,2 (M+H)⁺.

[0402] Синтез соединения **I-1-c**

[0403] Соединение **I-1-d** (2,20 г, 5,81 ммоль) добавляли в смешанный раствор дихлорметана (50 мл) и трифторуксусной кислоты (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (150 мл) для гашения реакции. Твердый сульфат натрия добавляли в водный раствор и добавляли смешанный раствор (метанол/дихлорметан = 1/20; 330 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **I-1-c** (1,83 г, 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд 279,1 (M+H)⁺.

[0404] Синтез соединения **I-1-b**

[0405] Соединение **I-1-c** (1,60 г, 5,76 ммоль), 1-бром-8-хлорнафталин (1,70 г, 7,08 ммоль), RuPhos (0,50 г, 1,07 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,50 г, 0,55 ммоль), Cs₂CO₃ (6,80 г, 20,90 ммоль) добавляли в толуол (100 мл) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл) для гашения реакции и этилацетат (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения **I-1-b** (1,23 г, 49%). LC-MS (ESI): масса/заряд 439,2 (M+H)⁺.

[0406] Синтез соединения **I-1-a**

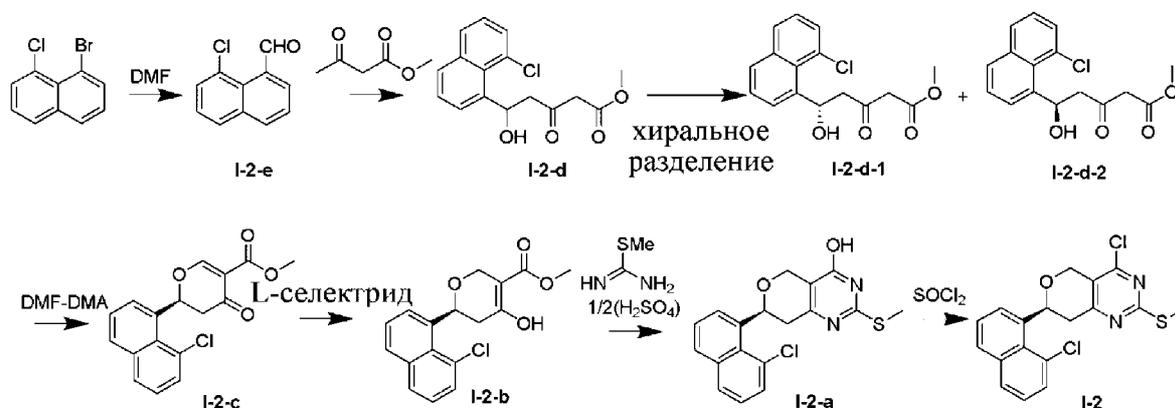
[0407] Соединение **I-1-b** (1,23 г, 2,81 ммоль) и тиометоксид натрия (0,78 г, 11,23 ммоль) добавляли в DMF (30 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакцию гасили путем добавления воды (120 мл) и разбавленной

хлороводородной кислоты (6 мл, 12 ммоль) и добавляли этилацетат (100 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/10) с получением соединения **I-1-a** (0,89 г, 75%). LC-MS (ESI): масса/заряд 425,1 (M+H)⁺.

[0408] Синтез соединения **I-1**

[0409] **I-1-a** (0,89 г, 2,10 ммоль) и триэтиламин (0,64 г, 6,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл) и температуру смеси снижали до -40°C в атмосфере азота, медленно по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,06 г, 3,80 ммоль). После добавления смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 часа. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Добавляли дихлорметан (100 мл × 2) для экстракции и органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения **I-1** (0,76 г, 65%). LC-MS (ESI): масса/заряд 557,1 (M+H)⁺.

[0410] Путь синтеза промежуточного соединения **I-2**



[0411] Синтез соединения **I-2-e**

[0412] Бром-8-хлорнафталин (500 мг, 2,07 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 1,66 мл, 4,14 ммоль) в атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и по каплям добавляли DMF (800 мкл, 10,35 ммоль) при -78°C . После добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили путем добавления 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и добавляли этилацетат (50 мл \times 2) для экстракции. Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/PE = 1/10) с получением соединения **I-2-e** (330 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 191,0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 11,31 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц), 7,92 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц), 7,86 (1H, $J = 8,4$ Гц), 7,70 (dd, 1H, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 7,6$ Гц), 7,59 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,47 (t, 1H, $J = 8$ Гц).

[0413] Синтез соединения **I-2-d**

[0414] NaH (60%, 242 мг, 6,05 ммоль) добавляли в 6 мл THF при комнатной температуре. Затем добавляли метилацетоацетат (543 мкл, 5,04 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере азота в смесь по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 2,4 мл, 6,05 ммоль) при температуре от -15°C до -10°C . После добавления смесь поддерживали при данной температуре в течение 30 минут и добавляли раствор соединения **I-2-e** (320 мг, 1,68 ммоль) в THF (10 мл) по каплям. После добавления смесь перемешивали при низкой

температуре (от -10°C до 0°C) в течение 2 часов, и реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (50 мл), и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл \times 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA/DCM = 1/10) с получением соединения **I-2-d** (510 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 329,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,06 (d, 1H, $J = 6,4$ Гц), 7,79 (d, 2H, $J = 8$ Гц), 7,58 (dd, 1H, $J_1 = 7,6$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц), 7,53 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 7,34 (t, 1H, $J = 7,6$ Гц), 6,91 (dd, 1H, $J_1 = 9,2$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,36 (dd, 1H, $J_1 = 18$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц), 3,24 (d, 1H, $J = 3,6$ Гц), 2,85–2,75 (m, 1H).

[0415] Синтез соединений **I-2-d-1** и **I-2-d-2**

[0416] Соединение **I-2-d** (8,5 г, 27,8 ммоль) получали в большем масштабе и разделяли посредством хирального разделения с получением соединения **I-2-d-1** (2,5 г, 29%) в виде белого твердого вещества и соединения **I-2-d-2** (2,6 г, 31%) в виде белого твердого вещества.

Условия для хирального анализа	Условия для хирального получения
Прибор: оборудование для осуществления метода SFC (Thar, Waters) Колонка: AD-H $4,6 \times 100$ мм, 5 мкм (Daicel) Температура колонки: 40°C Подвижная фаза: $\text{CO}_2/\text{этанол}$ (1% аммоний в метаноле) = 75/25 Скорость потока: 4,0 мл/мин Длина волны: 254 нм Давление: 120 бар	Прибор: SFC-150 (Thar, Waters) Колонка: AD 20×250 мм, 10 мкм (Daicel) Температура колонки: 35°C Подвижная фаза: $\text{CO}_2/\text{этанол}$ (0,2% аммоний в метаноле) = 65/35 Скорость потока: 100 г/мин Давление: 100 бар Длина волны: 214 нм Цикл: 5,0 мин. Раствор образца: 8,5 г в 150 мл метанола и дихлорметана

I-2-d-1: время удерживания составляло 1,57 мин.; % э. и. = 100,0%;
I-2-d-2: время удерживания составляло 2,33 мин.; % э. и. = 99,12%.

[0417] **I-2-d-1:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 329,1 [M+Na]⁺.

[0418] **I-2-d-2:** LC-MS (ESI): масса/заряд = 329,1 [M+Na]⁺.

[0419] Синтез соединения **I-2-c**

[0420] Соединение **I-2-d-1** (2,3 г, 7,5 ммоль) растворяли в DCM (80 мл) при комнатной температуре и добавляли DMF-DMA (1,2 мл, 9,0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 минут в реакционную смесь добавляли $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,2 мл, 9,0 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Добавляли дихлорметан (100 мл × 2) для экстракции и органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **I-2-c** в виде неочищенного продукта (2,0 г, 84%), который применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 317,1 [M+1]⁺.

[0421] Синтез соединения **I-2-b**

[0422] Соединение **I-2-c** (2,0 г, 6,31 ммоль) растворяли в THF (60 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли три-втор-бутилборгидрид лития (1 М в THF, 6,95 мл, 6,95 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакцию гасили путем добавления 1 М хлористоводородной кислоты (20 мл) и добавляли этилацетат (100 мл × 2) для экстракции. Органическую фазу

промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = 0-15%) с получением соединения **I-2-b** (1,8 г, 89%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 319,0 [M+1]⁺.

[0423] Синтез соединения **I-2-a**

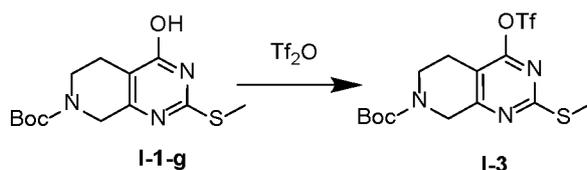
[0424] Соединение **I-2-b** (1,5 г, 4,71 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) при комнатной температуре. По очереди добавляли метоксид натрия (1,27 г, 23,5 ммоль) и сульфат 2-метил-2-тиопсевдомочевин (1,18 г, 4,24 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь доводили до pH 5 с помощью 1 М разбавленной хлористоводородной кислоты. Твердое вещество осаждали и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали смешанным раствором этилацетата (20 мл) и петролейного эфира (20 мл) и твердое вещество собирали и высушивали *in vacuo* с получением неочищенного продукта **I-2-a** (0,65 г, 39%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 359,1 [M+1]⁺.

[0425] Синтез соединения **I-2**

[0426] В раствор **I-2-a** (4,0 г, 11,1 ммоль) в DMF (40 мл) и DCM (20 мл) добавляли тионилхлорид (9,3 г, 78,0 ммоль) по каплям на бане с ледяной водой. После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 4 часов. Реакционную смесь медленно по каплям добавляли в 60 мл воды, контролируя внутреннюю температуру на уровне 0–10°C, и добавляли DCM для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия и водой и

концентрировали. *n*-Гептан добавляли для образования взвеси и смесь охлаждали до 0–10°C и фильтровали. Остаток высушивали с получением соединения **I-2** (3,2 г, 76%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 377,0 [M+H]⁺. Структуру соединения подтверждали с помощью анализа монокристаллов.

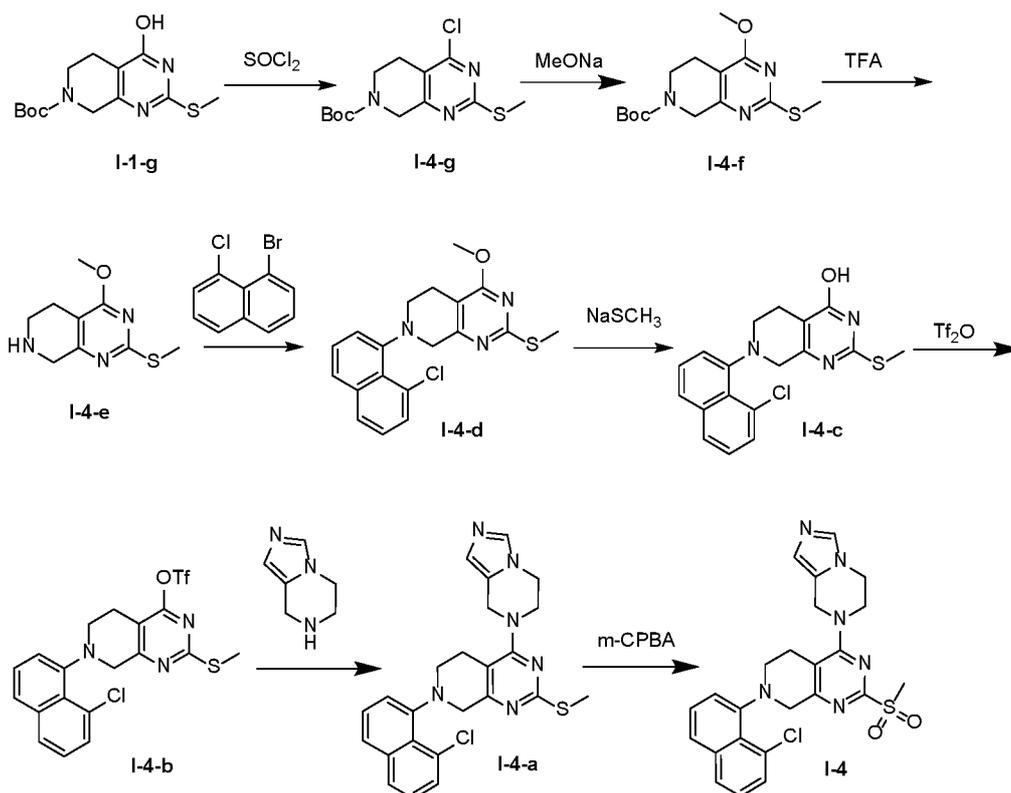
[0427] Путь синтеза промежуточного соединения **I-3**



[0428] Синтез соединения **I-3**

[0429] Соединение **I-1-g** (8,00 г, 26,90 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) при комнатной температуре и последовательно добавляли DIPEA (22,23 мл, 134,50 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (11,30 мл, 67,30 ммоль) в вышеуказанную смесь на бане с ледяной водой в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов на бане с ледяной водой, и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир: от 0% до 10%) с получением соединения **I-3** (11,00 г, 95%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 452,0 (M+H)⁺.

[0430] Путь синтеза промежуточного соединения **I-4**



[0431] Синтез соединения **I-4-g**

[0432] **I-1-g** (29,00 г, 97,60 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл) и DMF (100 мл). При 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (14,30 г, 121,10 ммоль) и в атмосфере азота смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного бикарбоната натрия (800 мл). Добавляли дихлорметан (400 мл × 2) для экстракции и органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 2) и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = 1/3) с получением соединения **I-4-g** (20,30 г, 67%). LC-MS (ESI): масса/заряд 316,1 (M+H)⁺.

[0433] Синтез соединения **I-4-f**

[0434] Соединение **I-4-g** (20,30 г, 64,40 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл) и добавляли метоксид натрия (13,90 г, 258,00 ммоль) при комнатной температуре. После

перемешивания смеси при 60°C в течение 2 часов реакцию гасили путем добавления воды (180 мл). Добавляли дихлорметан (100 мл × 3) для экстракции и органическую фазу концентрировали с получением соединения **I-4-f** (18,30 г, 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд 312,1 (M+H)⁺.

[0435] Синтез соединения **I-4-e**

[0436] Соединение **I-4-f** (18,30 г, 58,84 ммоль) добавляли в смешанный раствор дихлорметана (80 мл) и трифторуксусной кислоты (40 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (200 мл) для гашения реакции. Твердый сульфат натрия добавляли в водный раствор и добавляли дихлорметан (300 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **I-4-e** (14,00 г, 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд 212,1 (M+H)⁺.

[0437] Синтез соединения **I-4-d**

[0438] Соединение **I-4-e** (12,40 г, 51,80 ммоль), 1-бром-8-хлорнафталин (8,40 г, 39,80 ммоль), RuPhos (3,70 г, 7,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (3,64 г, 3,98 ммоль) и Cs₂CO₃ (51,75 г, 159,20 ммоль) добавляли в толуол (200 мл) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали дихлорметаном (200 мл). Органические фазы концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/дихлорметан = 1/3) с получением соединения **I-4-d** (11,00 г, 75%). LC-MS (ESI): масса/заряд 372,1 (M+H)⁺.

[0439] Синтез соединения **I-4-c**

[0440] В раствор **I-4-d** (1,2 г, 3,23 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли тиометоксид натрия (905 мг, 12,91 ммоль). Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно разбавляли водой (20 мл) с осаждением белого твердого вещества. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой и высушивали с получением соединения **I-4-c** (1,4 г, 96%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 358,2 (M+H)⁺.

[0441] Синтез соединения **I-4-b**

[0442] В раствор **I-4-c** (1,2 г, 3,35 ммоль) в дихлорметане (30 мл) на бане с ледяной водой в атмосфере азота последовательно добавляли DIPEA (2,77 мл, 16,77 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (1,41 мл, 8,38 ммоль). После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 2/1) с получением соединения **I-4-b** (1,49 г, 90%) в виде янтарного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 490,0 (M+H)⁺.

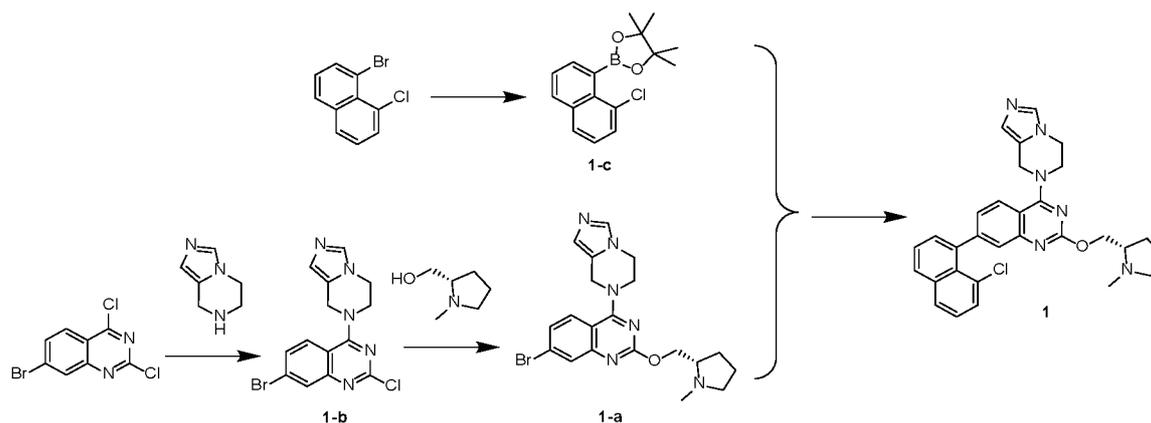
[0443] Синтез соединения **I-4-a**

[0444] Соединение **I-4-b** (1,49 г, 3,04 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) при комнатной температуре с последующим последовательным добавлением DIPEA (1,50 мл, 9,12 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пиразина (487 мг, 3,95 ммоль). После добавления реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день в реакционную смесь добавляли воду (30 мл), затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением соединения **I-4-a** (1,36 г, 96%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 463,1 (M+H)⁺.

[0445] Синтез соединения **I-4**

[0446] Соединение **I-4-a** (200 мг, 0,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) на бане с ледяной водой. Добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (85%, 219 мг, 1,08 ммоль) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. По завершении добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия для нейтрализации. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением **I-4** (200 мг, 93%) в виде землисто-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 495,1 (M+H)⁺.

[0447] **Пример 1.** Путь синтеза соединения **1**



[0448] Синтез соединения **1-b**

[0449] 2,4-Дихлор-7-бромхиназолин (500 мг, 1,81 ммоль), DMF (10 мл), 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пиазин (279 мг, 2,26 ммоль) и DIPEA (1,49 мл, 9,06 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакцию гасили путем добавления 30 мл воды и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением соединения **1-b** (621 мг, 94%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 363,9 (M+H)⁺.

[0450] Синтез соединения **1-c**

[0451] Бром-8-хлорнафталин (500 мг, 2,08 ммоль), DMF (15 мл), бис(пинаколато)дибор (1,32 г, 5,21 ммоль), ацетат калия (1,22 г, 12,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (152 мг, 0,21 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 80°C в течение ночи. На следующий день смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли путем применения 40 мл воды и 40 мл этилацетата. Органическую фазу промывали солевым раствором, концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии

(подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **1-с** (416 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 289,1 (M+H)⁺.

[0452] Синтез соединения **1-а**

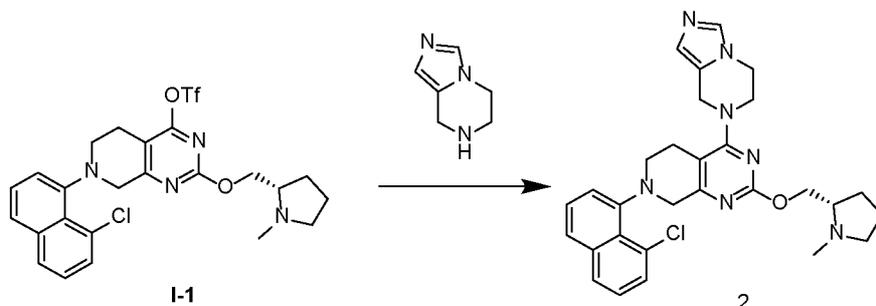
[0453] **1-б** (550 мг, 1,52 ммоль), толуол (20 мл), *N*-метил-L-пролинол (900 мкл, 7,58 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (291 мг, 3,03 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **1-а** (614 мг, 92%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 443,1 (M+H)⁺.

[0454] Синтез соединения **1**

[0455] **1-с** (98 мг, 0,34 ммоль), диоксан (20 мл), **1-а** (100 мг, 0,23 ммоль), воду (2 мл), карбонат цезия (221 мг, 0,68 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (26 мг, 0,023 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **1** (63 мг, 35%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 525,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,94 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,88 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,82 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,73 (1H, s), 7,60–7,50 (3H, m), 7,48–7,39 (2H, m), 7,33 (1H, d, *J* = 8,4 Гц), 6,92 (1H, s), 5,18–5,00 (2H, m), 4,91–4,74 (1H, m), 4,60–4,48 (1H, m), 4,48–4,34 (2H, m), 4,32–4,08 (2H, m),

3,51–3,34 (1H, m), 3,31–3,07 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,68–2,49 (1H, m), 2,32–2,14 (1H, m), 2,14–1,84 (3H, m).

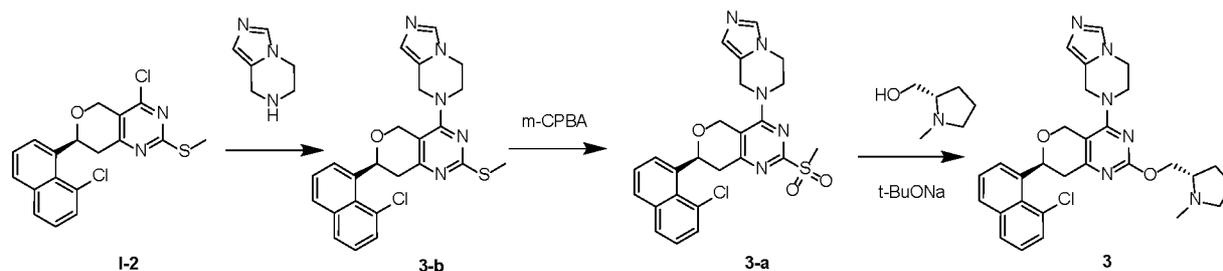
[0456] **Пример 2.** Путь синтеза соединения **2**



[0457] Синтез соединения **2**

[0458] **I-1** (20 мг, 0,036 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пиазин (7 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (30 мкл, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа, непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **2** (9 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 530,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,52 (1H, d, J = 8 Гц), 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,33 (1H, t, J = 8 Гц), 7,22 (1H, d, J = 7,2 Гц), 6,88 (1H, s), 4,83–4,66 (2H, m), 4,52–4,37 (2H, m), 4,35–4,25 (1H, m), 4,24–4,13 (2H, m), 4,13–4,02 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 17,6 Гц), 3,78–3,66 (1H, m), 3,63–3,49 (1H, m), 3,27–3,06 (3H, m), 2,83–2,66 (1H, m), 2,64–2,56 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,40–2,25 (1H, m), 2,14–2,02 (1H, m), 1,93–1,71 (3H, m).

[0459] **Пример 3.** Путь синтеза соединения **3**



[0460] Синтез соединения **3-b**

[0461] В раствор **I-2** (1,00 г, 2,66 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,03 г, 7,97 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-*α*]пирозин (426 мг, 3,45 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение двух часов. По завершении добавляли этилацетат для разбавления и смесь последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **3-b** (1,10 г, 89%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 464,1 (M+H)⁺.

[0462] Синтез соединения **3-a**

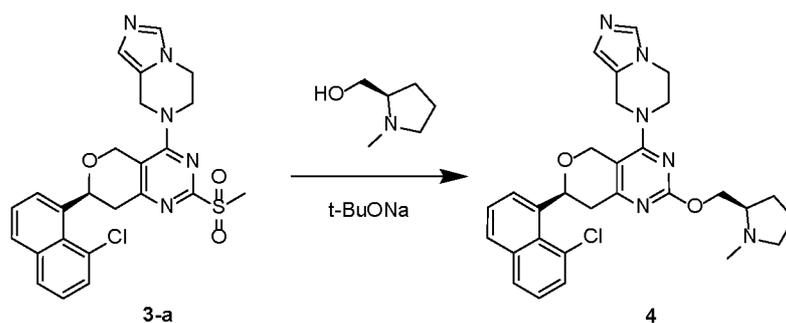
[0463] Соединение **3-b** (1,10 г, 2,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) на бане с ледяной водой. Добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (85%, 1,20 г, 5,93 ммоль) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. По завершении добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия для нейтрализации. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением **3-а** (1,00 г, 85%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 495,9 (M+H)⁺.

[0464] Синтез соединения **3**

[0465] В раствор **3-а** (1,00 г, 2,02 ммоль) и *N*-метил-L-пролинола (465 мг, 4,03 ммоль) в толуоле (20 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (388 мг, 4,03 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **3** (400 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 531,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (1H, d, *J* = 6,8 Гц), 7,81–7,86 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J* = 7,2, 1,2 Гц), 7,56 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 7,50 (1H, s), 7,37 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 6,90 (1H, s), 6,50 (1H, dd, *J* = 10,8, 3,6 Гц), 5,03 (1H, d, *J* = 13,2 Гц), 4,85 (1H, d, *J* = 13,2 Гц), 4,53–4,76 (3H, m), 4,26–4,42 (2H, m), 4,03–4,21 (2H, m), 3,62–3,72 (1H, m), 3,54–3,62 (1H, m), 2,95–3,50 (1H, m), 2,41–2,94 (5H, m), 1,72–2,32 (5H, m).

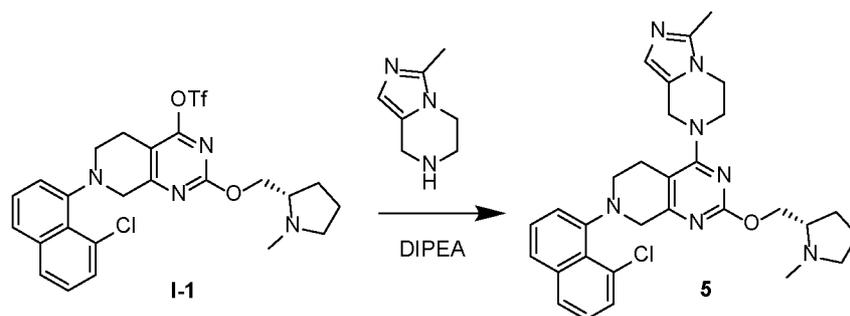
[0466] **Пример 4.** Путь синтеза соединения **4**



[0467] Синтез соединения **4**

[0468] В раствор **3-a** (50 мг, 0,10 ммоль) и *N*-метил-*D*-пролинола (23 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (20 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **4** (40 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 531,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,97 (1H, d, *J* = 6,8 Гц), 7,81–7,85 (2H, m), 7,60 (1H, dd, *J* = 7,2, 1,2 Гц), 7,56 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 7,49 (1H, s), 7,37 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 6,89 (1H, s), 6,50 (1H, dd, *J* = 11,2, 3,2 Гц), 5,02 (1H, d, *J* = 13,6 Гц), 4,85 (1H, d, *J* = 13,6 Гц), 4,67 (2H, s), 4,25–4,40 (2H, m), 4,04–4,20 (2H, m), 3,62–3,73 (1H, m), 3,54–3,62 (1H, m), 3,34–3,50 (1H, m), 2,97–3,19 (1H, m), 2,83–2,91 (1H, m), 2,70 (3H, m), 2,49–2,81 (2H, m), 2,11–2,27 (1H, m), 1,97–2,11 (1H, m), 1,84–1,98 (2H, m).

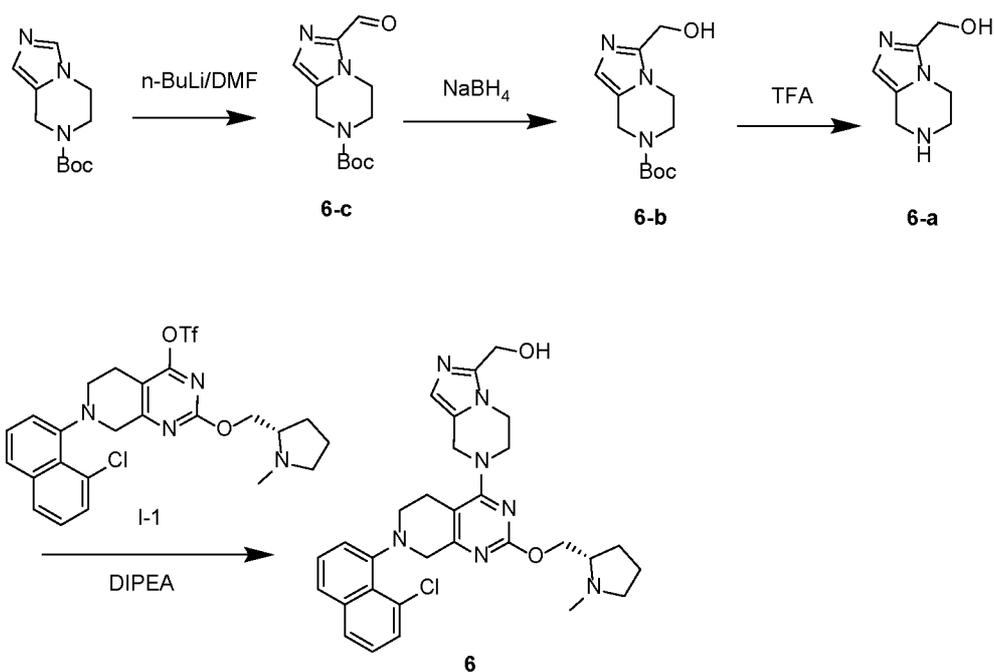
[0469] **Пример 5.** Путь синтеза соединения **5**



[0470] Синтез соединения **5**

[0471] **I-1** (20 мг, 0,04 ммоль), 3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пирозин (10 мг, 0,07 ммоль), DMF (1,5 мл) и DIPEA (50 мг, 0,39 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC с получением соединения **5** (3 мг, 16%). LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 8,34 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 7,67 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 7,52 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 7,48 (1H, t, $J = 8,0$ Гц), 7,38 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 7,32 (1H, t, $J = 8,0$ Гц), 6,70 (1H, s), 4,82 (1H, d, $J = 16,0$ Гц), 4,73 (1H, d, $J = 16,0$ Гц), 4,27–4,46 (3H, m), 4,01–4,22 (3H, m), 3,63–3,82 (2H, m), 3,56–3,62 (1H, m), 3,08–3,32 (3H, m), 2,81–2,91 (1H, m), 2,69 (1H, d, $J = 14,4$ Гц), 2,54 (3H, s), 2,33–2,49 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,05–2,18 (1H, m), 1,81–1,88 (2H, m), 1,66–1,80 (1H, m).

[0472] **Пример 6**. Путь синтеза соединения **6**



[0473] Синтез соединения **6-с**

[0474] На бане со смесью сухой лед/ацетон *трет*-бутил-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пиазин-7(8*H*)-карбоксилат (500 мг, 2,24 ммоль) растворяли в безводном THF (20 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. В смесь добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 1,34 мл, 3,36 ммоль) и непрерывно перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Добавляли безводный DMF (0,35 мл, 4,48 моль). После добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и непрерывно перемешивали в течение 2 часов. По завершении реакцию гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **6-с** (350 мг, 62%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 252,2 (M+H)⁺.

[0475] Синтез соединения **6-b**

[0476] **6-c** (350 мг, 1,39 моль) растворяли в метаноле (10 мл) на бане с ледяной водой и порциями добавляли боргидрид натрия (76 мг, 2,0 ммоль). После добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили путем добавления воды. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном и органическую фазу последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **6-b** (200 мг, 57%) в виде бледно-желтоватого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 254,2 (M+H)⁺.

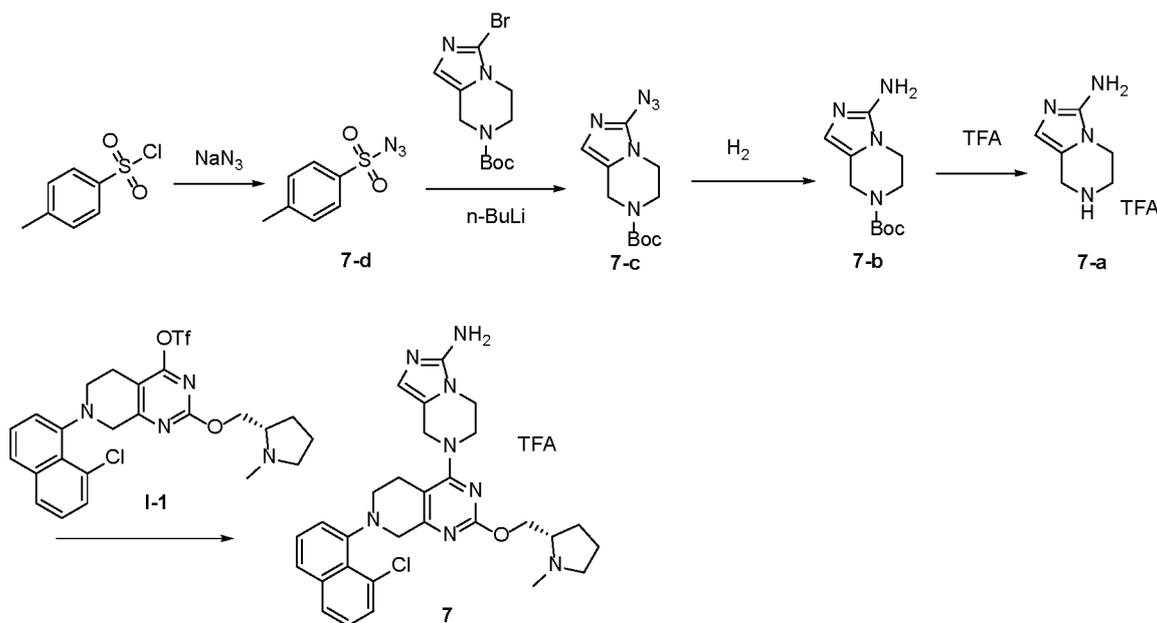
[0477] Синтез соединения **6-a**

[0478] В раствор **6-b** (50 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакцию концентрировали, осторожно нейтрализовали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH > 7 на бане с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **6-a** (15 мг, 50%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 154,2 (M+H)⁺.

[0479] Синтез соединения **6**

[0480] Соединение **I-1** (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) при комнатной температуре с последующим последовательным добавлением DIPEA (23 мг, 0,18 ммоль) и **6-a** (12 мг, 0,05 ммоль). После добавления реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **6** (10 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 560,4 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,61 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,33 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,79 (1H, s), 4,69 (2H, s), 4,65–4,75 (2H, m), 4,03–4,46 (6H, m), 3,85 (1H, d, J = 17,6 Гц), 3,65–3,76 (1H, m), 3,51–3,61 (1H, m), 3,05–3,24 (3H, m), 2,54–2,74 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,22–2,35 (1H, m), 2,01–2,14 (1H, m), 1,69–1,88 (3H, m).

[0481] **Пример 7.** Путь синтеза соединения **7**



[0482] Синтез соединения **7-d**

[0483] Азид натрия (286 мг, 4,4 ммоль) растворяли в воде (3 мл) при комнатной температуре и добавляли ацетон (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли раствор *n*-толуолсульфонилхлорида (762 мг, 4 ммоль) в ацетоне (5 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. После концентрирования при пониженном давлении добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл × 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **7-d** (623 мг, 79%) в виде бесцветного масла.

[0484] Синтез соединения **7-c**

[0485] *трет*-Бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,33 ммоль) растворяли в 10 мл THF при комнатной температуре и по каплям добавляли *n*-BuLi (158 мкл, 0,40 ммоль) в атмосфере азота при -78°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C, затем по каплям добавляли раствор соединения **7-d** (130 мг, 0,66 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут при -78°C. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл), затем добавляли 20 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (PE/EA = 1:1) с получением соединения **7-c** (70 мг, 80%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 265,2 [M+1]⁺.

[0486] Синтез соединения **7-b**

[0487] Соединение **7-c** (70 мг, 0,26 ммоль) растворяли в 30 мл метанола при комнатной температуре и добавляли палладий на угле (50 мг, 10% Pd, влажность 50%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения **7-b** (60 мг, 96%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 239,1 [M+1]⁺.

[0488] Синтез соединения **7-a**

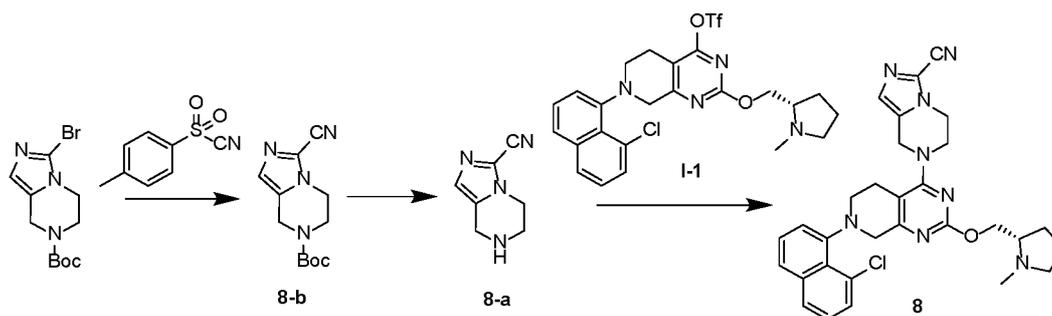
[0489] Соединение **7-b** (60 мг, 0,25 ммоль) растворяли в 10 мл DCM при комнатной температуре и добавляли 3 мл трифторуксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который высушивали *in vacuo* в течение 1 часа с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **7-a** (приблизительно 63 мг, 100%), которое применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 139,2 [M+1]⁺.

[0490] Синтез соединения **7**

[0491] Неочищенный продукт, представляющий собой соединение **7-a** (приблизительно 63 мг, 0,25 ммоль), растворяли в 5 мл DMF при комнатной температуре, затем добавляли DIPEA (206 мкл, 1,25 ммоль) и **I-1** (45 мг, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, TFA) с получением соединения **7** (20 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 545,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄): δ 7,84 (1H, dd, *J*₁ = 8 Гц, *J*₂ = 0,8 Гц), 7,70 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,56–7,46 (2H, m), 7,39 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,37–7,30 (1H, m),

6,76 (1H, s), 4,96–4,82 (1H, m), 4,80–4,68 (2H, m), 4,64–4,54 (1H, m), 4,40–4,20 (2H, m), 4,12–4,01 (1H, m), 4,00–3,82 (3H, m), 3,82–3,67 (2H, m), 3,66–3,56 (1H, m), 3,38–3,30 (1H, m), 3,27–3,16 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,78–2,67 (1H, m), 2,45–2,32 (1H, m), 2,28–1,94 (3H, m).

[0492] **Пример 8.** Путь синтеза соединения **8**



[0493] Синтез соединения **8-b**

[0494] *трет*-Бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пиазин-7(8*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,33 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в реакционную колбу, затем по каплям добавляли 2,5 М *n*-бутиллитий (159 мкл, 0,40 ммоль) на бане со смесью сухой лед/ацетон. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и по каплям добавляли раствор *n*-толилсульфонилцианида (120 мг, 0,66 ммоль) в 5 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь непрерывно перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и гасили путем добавления воды. Добавляли этилацетат (30 мл \times 2) для экстракции и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 60/40) с получением соединения **8-b** (61 мг, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 249,1 (M+H)⁺.

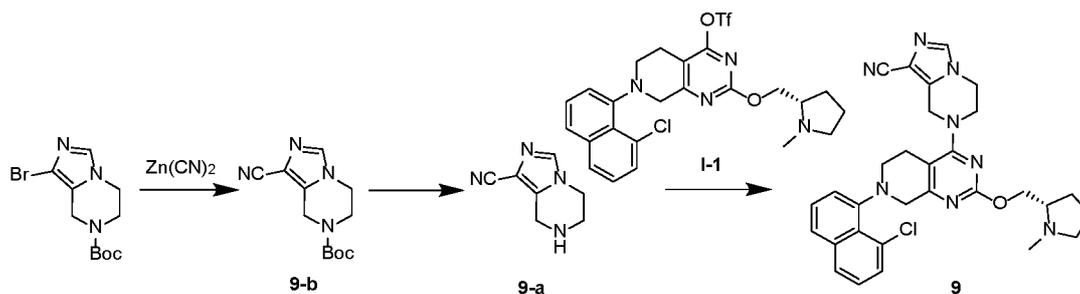
[0495] Синтез соединения **8-a**

[0496] **8-b** (61 мг, 0,25 ммоль), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день дихлорметан и трифторуксусную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания. Добавляли 10 мл дихлорметана и 1 мл триэтиламина и смесь концентрировали путем ротационного выпаривания с получением смеси соединения **8-a** (неочищенного) в виде масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 149,0 (M+H)⁺.

[0497] Синтез соединения **8**

[0498] **I-1** (20 мг, 0,036 ммоль), DMF (2 мл), **8-a** (неочищенное) и DIPEA (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **8** (4 мг, 20%) в виде серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 555,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80–7,73 (1H, m), 7,66–7,59 (1H, m), 7,56–7,50 (1H, m), 7,48–7,41 (1H, m), 7,38–7,31 (1H, m), 7,25–7,20 (1H, m), 7,08 (1H, s), 4,86–4,68 (2H, m), 4,49–4,37 (2H, m), 4,37–4,09 (3H, m), 3,93–3,80 (1H, m), 3,78–3,35 (3H, m), 3,31–2,96 (3H, m), 2,82–2,42 (4H, m), 2,22–2,02 (1H, m), 2,01–1,71 (3H, m), 1,48–1,35 (2H, m).

[0499] **Пример 9**. Путь синтеза соединения **9**



[0500] Синтез соединения **9-b**

[0501] *трет*-Бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (200 мг, 0,66 ммоль), DMA (15 мл), цианид цинка (155 мг, 1,33 ммоль), XPhos (63 мг, 0,13 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (61 мг, 0,066 ммоль) и цинковый порошок (20 мг) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Добавляли цианид цинка (155 мг, 1,33 ммоль), XPhos (63 мг, 0,13 ммоль), Pd_2dba_3 (61 мг, 0,066 ммоль) и цинковый порошок (20 мг) и смесь перемешивали в течение 36 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл \times 3), концентрировали путем ротационного выпаривания, очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 60/40), подвергали препаративной HPLC и лиофилизировали с получением соединения **9-b** (12 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 249,1 (M+H)⁺.

[0502] Синтез соединения **9-a**

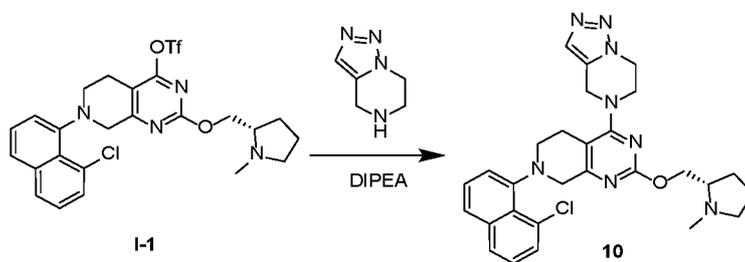
[0503] **9-b** (12 мг, 0,048 ммоль), дихлорметан (8 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Дихлорметан и трифторуксусную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания. Добавляли 10 мл дихлорметана и

1 мл триэтиламина и смесь концентрировали путем ротационного выпаривания с получением смеси соединения **9-а** (неочищенного) в виде твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 149,1 (M+H)⁺.

[0504] Синтез соединения **9**

[0505] **I-1** (25 мг, 0,045 ммоль), DMF (2 мл), **9-а** (неочищенное) и DIPEA (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **9** (6 мг, 24%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 555,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,56–7,49 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,34 (1H, t, J = 8 Гц), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Гц), 4,93–4,79 (2H, m), 4,59 (1H, bs), 4,43 (1H, d, J = 18 Гц), 4,39–4,07 (4H, m), 3,86 (1H, d, J = 18,8 Гц), 3,78–3,65 (1H, m), 3,63–3,53 (1H, m), 3,43–3,09 (3H, m), 2,96 (1H, bs), 2,73–2,54 (4H, m), 2,53–2,34 (1H, m), 2,22–2,08 (1H, m), 2,05–1,80 (3H, m).

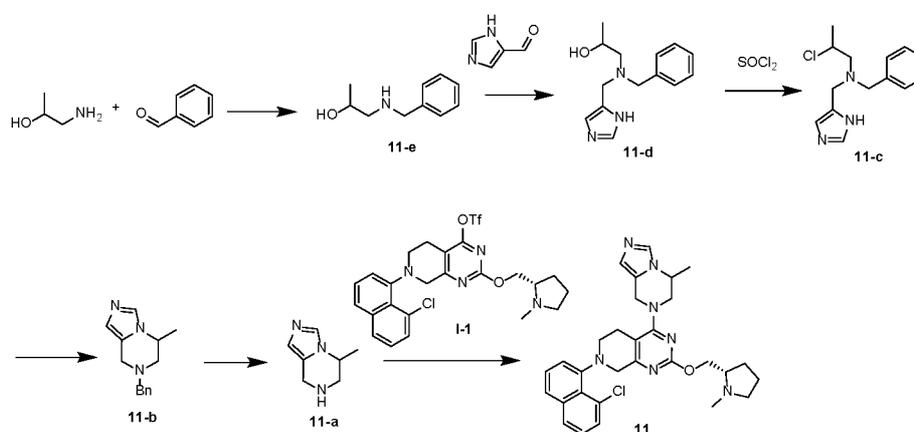
[0506] **Пример 10**. Путь синтеза соединения **10**



[0507] Синтез соединения **10**

[0508] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), 4,5,6,7-тетрагидро-1,2,3-триазоло[1,5- α]пиазин (10 мг, 0,081 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (14 мг, 0,108 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **10** (14 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 531,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,64 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,61 (1H, s), 7,54 (1H, d, *J* = 6,8 Гц), 7,46 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,36 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,24 (1H, d, *J* = 7,2 Гц), 4,88–4,75 (2H, m), 4,70–4,58 (2H, m), 4,45 (2H, d, *J* = 18,4 Гц), 4,26–4,13 (2H, m), 3,88 (1H, d, *J* = 17,6 Гц), 3,79–3,70 (1H, m), 3,64–3,55 (1H, m), 3,29–3,09 (3H, m), 2,79–2,68 (1H, m), 2,66–2,58 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,38–2,28 (1H, m), 2,14–2,01 (1H, m), 1,92–1,74 (3H, m).

[0509] **Пример 11.** Путь синтеза соединения **11**



[0510] Синтез соединения **11-e**

[0511] Бензальдегид (1,06 г, 10 ммоль), этанол (30 мл), 1-амино-2-пропанол (750 мг, 10 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,26 г, 20 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакцию гасили водой, экстрагировали

дихлорметаном (100 мл × 3), концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **11-e** (618 мг, 37%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 166,2 (M+H)⁺.

[0512] Синтез соединения **11-d**

[0513] **11-e** (618 мг, 3,75 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл), метанол (10 мл), 4-имидазолкарбоксальдегид (431 мг, 4,49 ммоль) и молекулярное сито 4-А добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день в смесь добавляли боргидрид натрия (171 мг, 4,49 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа, фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 6/94) с получением соединения **11-d** (776 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 246,2 (M+H)⁺.

[0514] Синтез соединения **11-c**

[0515] **11-d** (776 мг, 3,17 ммоль), дихлорэтан (50 мл) и тионилхлорид (919 мкл, 12,7 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания, обрабатывали ацетонитрилом и высушивали *in vacuo* с получением соединения **11-c** (833 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 264,0 (M+H)⁺.

[0516] Синтез соединения **11-b**

[0517] Триэтиламин (1,48 мл, 10,6 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор **11-с** (700 мг, 2,66 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) в реакционной колбе при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **11-б** (250 мг, 41%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 228,1 (M+H)⁺.

[0518] Синтез соединения **11-а**

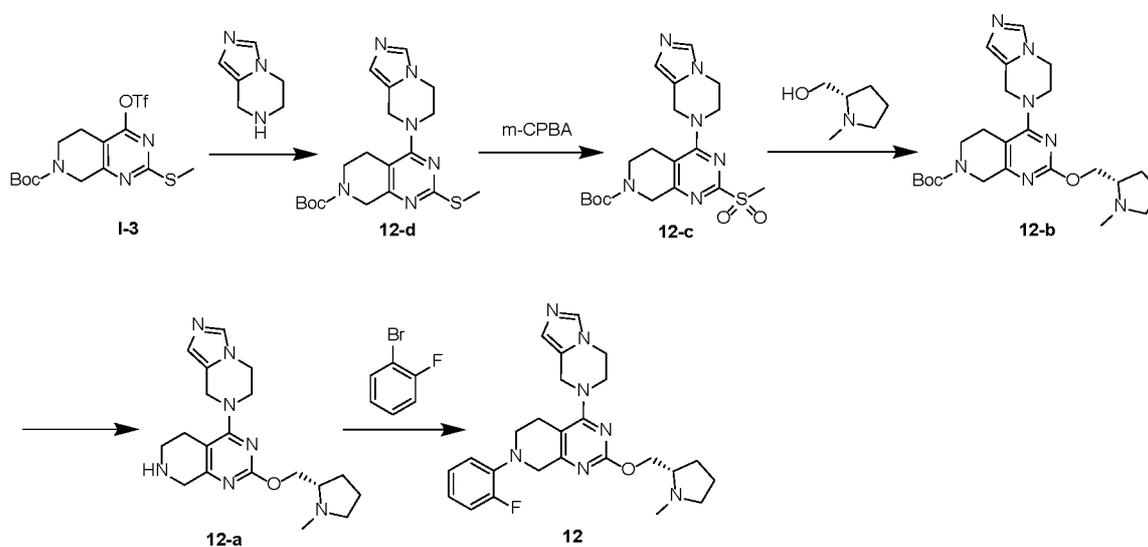
[0519] **11-б** (250 мг, 1,1 ммоль), метанол (30 мл), гидрохлорид в метаноле (4 М, 1 мл) и 10% палладий на угле (117 мг) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували водородом три раза, и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Добавляли 10 мл дихлорметана и 2 мл триэтиламина и смесь концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **11-а** (440 мг, неочищенное) в виде полутвердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 138,1 (M+H)⁺.

[0520] Синтез соединения **11**

[0521] **I-1** (25 мг, 0,045 ммоль), DMF (2 мл), **11-а** (100 мг, неочищенное) и DIPEA (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **11** (24 мг, 98%) в виде белого твердого

вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 544,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, J = 8 Гц), 7,66–7,56 (2H, m), 7,56–7,50 (1H, m), 7,49–7,39 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,26–7,15 (1H, m), 6,89 (1H, s), 4,99–4,68 (2H, m), 4,67–4,32 (4H, m), 4,24–4,03 (1H, m), 4,03–3,38 (4H, m), 3,35–3,01 (3H, m), 2,87 (3H, s), 2,77–2,51 (2H, m), 2,34–1,89 (4H, m), 1,61 (3H, t, J = 6,4 Гц).

[0522] **Пример 12.** Путь синтеза соединения **12**



[0523] Синтез соединения **12-d**

[0524] **I-3** (9 г, 20,98 ммоль), DMF (100 мл), 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-α]пирозин (3,1 г, 25,17 ммоль) и DIPEA (17,3 мл, 104,9 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 4), промывали солевым раствором (100 мл × 3), концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 7/93) с получением

соединения **12-d** (8 г, 95%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 403,3 (M+H)⁺.

[0525] Синтез соединения **12-c**

[0526] **12-d** (8 г, 19,9 ммоль), этилацетат (150 мл) и *m*-хлорпероксибензойную кислоту (10,07 г, 49,8 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором сульфита натрия, затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл × 4), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **12-c** (9,8 г, 96%) в виде бледно-коричневого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 435,0 (M+H)⁺.

[0527] Синтез соединения **12-b**

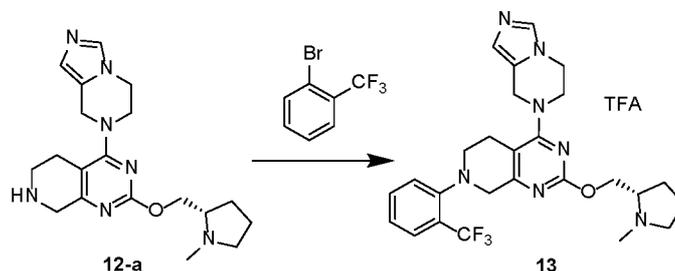
[0528] **12-c** (9,8 г, 22,6 ммоль), толуол (200 мл) и *N*-метил-*L*-пролинол (4,7 мл, 39,5 ммоль) добавляли в реакционную колбу. На бане с ледяной водой медленно добавляли *трет*-бутоксид натрия (4,3 г, 45,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили водой и смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 4), высушивали, концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **12-b** (6,3 г, 59%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 470,4 (M+H)⁺.

[0529] Синтез соединения **12-a**

[0530] **12-b** (6,2 г, 13,2 ммоль), дихлорметан (100 мл) и 4 М гидрохлорид в метаноле (40 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и добавляли смешанный растворитель дихлорметан/метанол (10/1, 400 мл) и избыточные количества бикарбоната натрия в твердом виде и безводного сульфата натрия. Смесь перемешивали в течение 10 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **12-a** (5,1 г, 104%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 370,2 (M+H)⁺.

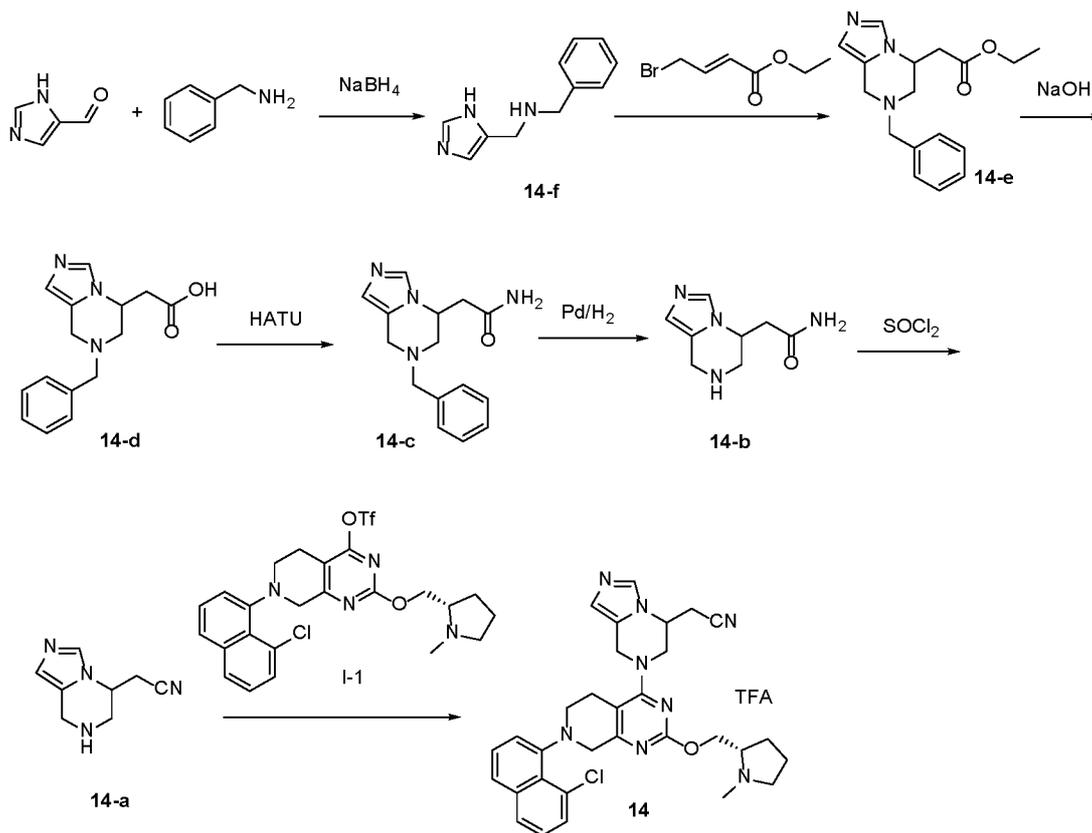
[0531] Синтез соединения **12**

[0532] **12-a** (200 мг, 0,54 ммоль), толуол (30 мл), *o*-бромфторбензол (123 мг, 0,71 ммоль), карбонат цезия (883 мг, 2,71 ммоль), RuPhos (51 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂dba₃ (50 мг, 0,054 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания, очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 10/90), подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **12** (9 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 464,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,49 (1H, s), 7,14–7,04 (2H, m), 7,03–6,94 (2H, m), 6,88 (1H, s), 4,89–4,61 (3H, m), 4,46–4,33 (1H, m), 4,28–4,15 (4H, m), 3,97–3,82 (2H, m), 3,74–3,46 (1H, m), 3,44–3,30 (2H, m), 3,28–3,06 (1H, m), 2,96–2,55 (6H, m), 2,35–1,87 (4H, m).

[0533] **Пример 13.** Путь синтеза соединения **13**[0534] Синтез соединения **13**

[0535] **12-a** (200 мг, 0,54 ммоль), толуол (30 мл), *o*-бромтрифторметилбензол (158 мг, 0,71 ммоль), карбонат цезия (883 мг, 2,71 ммоль), RuPhos (51 мг, 0,11 ммоль) и Pd₂dba₃ (50 мг, 0,054 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 10/90), подвергали препаративной HPLC (трифторуксусная кислота) и лиофилизировали с получением соединения **13** (7 мг, 2%) в виде твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 514,2 (M+H)⁺.

[0536] **Пример 14.** Путь синтеза соединения **14**



[0537] Синтез соединения **14-f**

[0538] 4-Имидазолкарбоксальдегид (961 мг, 10 ммоль) растворяли в 10 мл метанола при комнатной температуре и последовательно добавляли THF (10 мл), бензиламин (1,07 г, 10 ммоль) и молекулярное сито 4-А (2 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли боргидрид натрия (456 мг, 12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. 5 мл воды добавляли в реакционную смесь и смесь перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 80 мл этилацетата и промывали раствором гидроксида натрия (2 М, 50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением соединения **14-f** (1,5 г, 80%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 188,2 [M+1]⁺.

[0539] Синтез соединения **14-e**

[0540] Соединение **14-f** (200 мг, 1,07 ммоль) растворяли в 20 мл DCM при комнатной температуре, последовательно добавляли DIPEA (530 мкл, 3,21 ммоль) и этил-4-бромкродонат (206 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 10:1) с получением соединения **14-e** (280 мг, 87%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 300,2 [M+1]⁺.

[0541] Синтез соединения **14-d**

[0542] Соединение **14-e** (280 мг, 0,94 ммоль) растворяли в 10 мл этанола и последовательно добавляли THF (10 мл), воду (5 мл) и гидроксид натрия (187 мг, 4,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в 10 мл воды. Раствор доводили до pH 5–6 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 10 мл THF и смесь концентрировали при пониженном давлении. Вышеуказанные процедуры повторяли 3 раза, затем добавляли смешанный растворитель (DCM/MeOH = 10:1, 20 мл). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **14-d** (260 мг, 100%), в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 272,1 [M+1]⁺.

[0543] Синтез соединения **14-c**

[0544] Соединение **14-d** (262 мг, 0,97 ммоль) растворяли в 5 мл DMF при комнатной температуре. На бане с ледяной водой NATU (551 мг, 1,45 ммоль) и DIPEA (797 мкл, 4,83 ммоль) последовательно добавляли в вышеуказанную смесь и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавляли хлорид аммония (258 мг, 4,83 ммоль) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию гасили с помощью 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 5), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH (NH₃) = 10:1) с получением соединения **14-c** (110 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 271,2 [M+1]⁺.

[0545] Синтез соединения **14-b**

[0546] Соединение **14-c** (110 мг, 0,41 ммоль) растворяли в 50 мл метанола при комнатной температуре. Добавляли палладий на угле (50 мг, 10% Pd, влажность 50%) и раствор гидрохлорида в метаноле (4 M, 3 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **14-b** (100 мг), в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 181,2 [M+1]⁺.

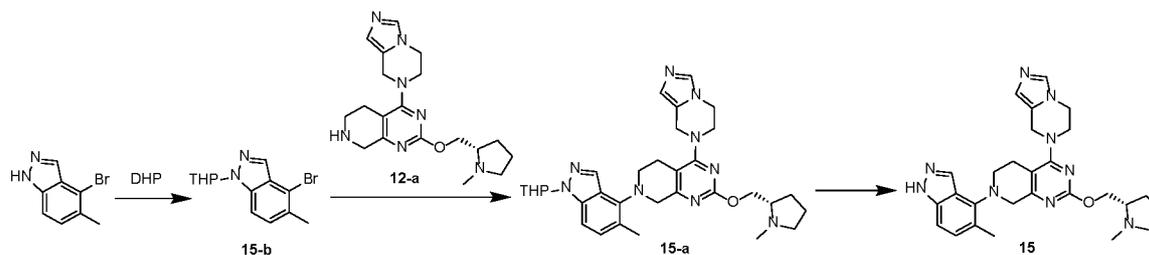
[0547] Синтез соединения **14-a**

[0548] Соединение **14-b** (100 мг, 0,46 ммоль) растворяли в 2 мл пиридина при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C, добавляли тионилхлорид (167 мкл, 2,3 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем гасили с помощью 10 мл воды. Реакционную смесь лиофилизировали с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **14-a** (200 мг), в виде коричневого твердого вещества, содержащего гидрохлорид пиридина, которое непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 163,1 [M+1]⁺.

[0549] Синтез соединения **14**

[0550] Неочищенный продукт, представляющий собой соединение **14-a** (приблизительно 200 мг), растворяли в 5 мл DMF при комнатной температуре, затем добавляли DIPEA (297 мкл, 1,79 ммоль) и **I-1** (50 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов. Реакцию гасили водой (20 мл). Добавляли этилацетат (50 мл × 2) для экстракции. Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, TFA) с получением соединения **14** (5,2 мг, 8,5%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 569,3 [M+1]⁺.

[0551] **Пример 15.** Путь синтеза соединения **15**



[0552] Синтез соединения **15-b**

[0553] 4-Бром-5-метил-1*H*-индазол (1 г, 4,76 ммоль), дихлорметан (30 мл), 3,4-дигидро-2*H*-пиран (800 мг, 9,52 ммоль) и *n*-толуолсульфовую кислоту (90 мл, 0,48 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1,5 часа, концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **15-b** (1,4 г, 100%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 295,0 (M+H)⁺.

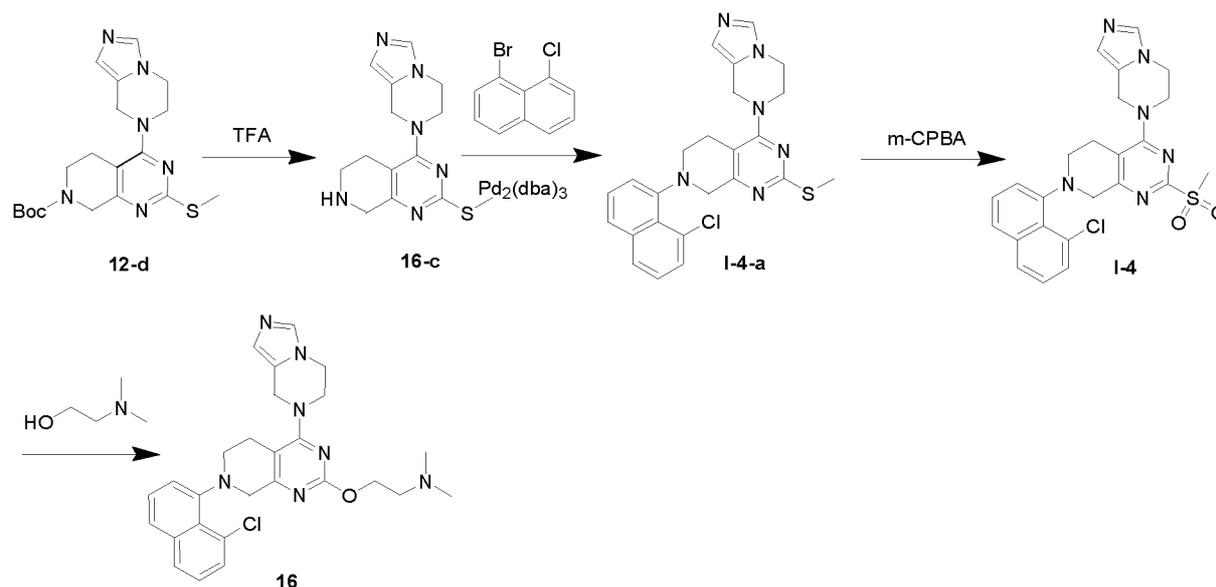
[0554] Синтез соединения **15-a**

[0555] **12-a** (150 мг, 0,41 ммоль), толуол (20 мл), **15-b** (239 мг, 0,81 ммоль), карбонат цезия (662 мг, 2,03 ммоль), RuPhos (38 мг, 0,081 ммоль) и Pd₂dba₃ (37 мг, 0,041 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 6/94) с получением соединения **15-a** (96 мг, 40%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 584,3 (M+H)⁺.

[0556] Синтез соединения **15**

[0557] **15-a** (96 мг, 0,17 ммоль), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа, концентрировали путем ротационного выпаривания, подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **15** (9 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 500,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,42 (1H, bs), 8,05 (1H, s), 7,60–7,48 (1H, m), 7,27–7,19 (2H, m), 6,96–6,84 (1H, m), 5,06–4,88 (1H, m), 4,84–4,69 (2H, m), 4,59–4,44 (1H, m), 4,37–4,16 (4H, m), 4,03–3,75 (3H, m), 3,60–3,32 (3H, m), 2,98 (3H, s), 2,88–2,77 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,37–1,99 (5H, m).

[0558] **Пример 16.** Путь синтеза соединения **16**



[0559] Синтез соединения **16-c**

[0560] В раствор **12-d** (1,75 г, 4,35 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакционную смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали с помощью насыщенного раствора

бикарбоната натрия до $\text{pH} > 7$ на бане с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **16-с** (1,00 г, 76%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 303,0 (M+H)⁺.

[0561] Синтез соединения **I-4-а**

[0562] **16-с** (1,00 г, 3,97 ммоль), 1-бром-8-хлорнафталин (1,10 г, 4,63 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (309 мг, 0,66 ммоль), карбонат цезия (3,23 г, 9,92 ммоль), Pd₂(dba)₃ (302 мг, 0,33 ммоль) и толуол (15 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. По завершении смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) и очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **I-4-а** (100 мг, 6,5%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 463,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,67 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 7,52 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 7,44 (1H, t, $J = 7,6$ Гц), 7,34 (1H, t, $J = 7,6$ Гц), 7,22 (1H, d, $J = 6,8$ Гц), 6,93 (1H, s), 4,69–4,78 (2H, m), 4,44 (1H, d, $J = 17,2$ Гц), 4,30–4,37 (1H, m), 4,18–4,24 (1H, m), 4,04–4,10 (1H, m), 3,86 (1H, d, $J = 17,6$ Гц), 3,69–3,76 (1H, m), 3,54–3,59 (1H, m), 3,11–3,25 (2H, m), 2,58–2,63 (1H, m), 2,52 (3H, s).

[0563] Синтез соединения **I-4**

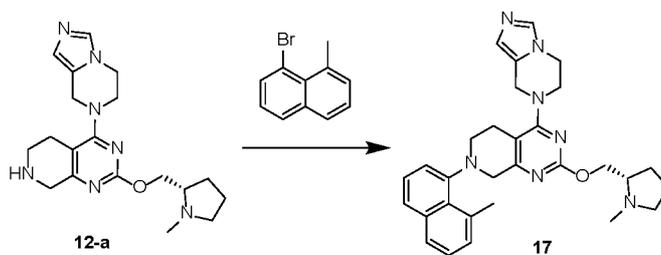
[0564] Соединение **I-4-а** (40 мг, 0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) на бане с ледяной водой. Добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (35 мг, 0,17 ммоль) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. По

завершении добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия для нейтрализации. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 0 до 10/1) с получением **I-4** (15 мг, 35%) в виде масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 495,1 (M+H)⁺.

[0565] Синтез соединения **16**

[0566] В раствор **I-4** (15 мг, 0,03 ммоль) и *N,N*-димилэтанолamina (5 мг, 0,06 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (6 мг, 0,06 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **16** (5 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 504,2 (M+H)⁺.

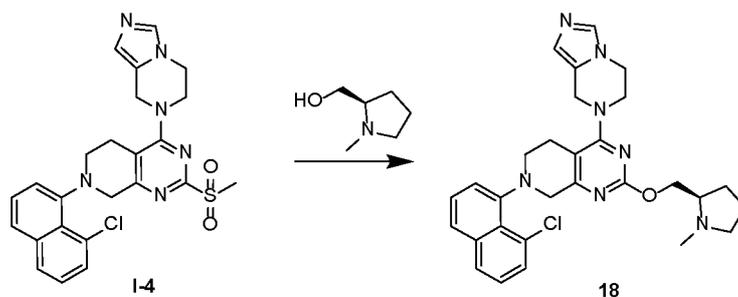
[0567] Пример 17. Путь синтеза соединения **17**



[0568] Синтез соединения **17**

[0569] **12-a** (100 мг, 0,27 ммоль), толуол (20 мл), 1-бром-8-метилнафталин (119 мг, 0,54 ммоль), карбонат цезия (441 мг, 1,36 ммоль), RuPhos (25 мг, 0,054 ммоль) и Pd₂dba₃ (25 мг, 0,027 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания. Снова добавляли толуол (20 мл), 1-бром-8-метилнафталин (119 мг, 0,54 ммоль), карбонат цезия (441 мг, 1,36 ммоль), RuPhos (25 мг, 0,054 ммоль) и Pd₂dba₃ (25 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания, очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 10/90), подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **17** (7 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 510,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,70 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,50 (1H, s), 7,43–7,31 (2H, m), 7,26–7,18 (2H, m), 6,89 (1H, s), 4,84–4,65 (2H, m), 4,53 (1H, bs), 4,37–4,06 (5H, m), 3,87–3,60 (2H, m), 3,56–3,43 (1H, m), 3,34–3,14 (2H, m), 3,13–3,00 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,70–2,50 (4H, m), 2,49–2,31 (1H, m), 2,19–2,05 (1H, m), 2,01–1,77 (4H, m).

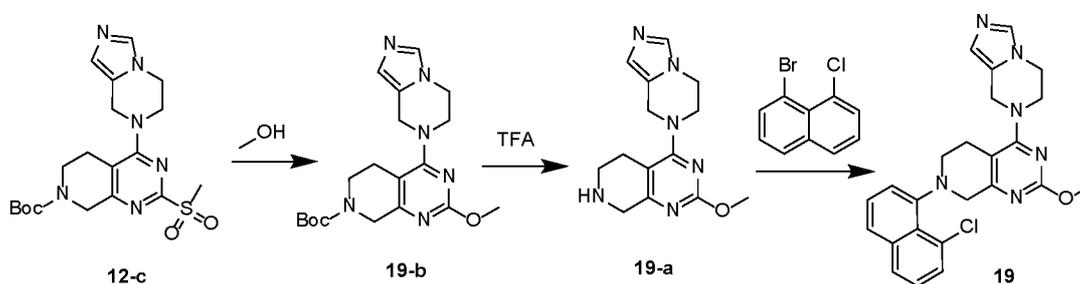
[0570] **Пример 18.** Путь синтеза соединения **18**



[0571] Синтез соединения **18**

[0572] В раствор **I-4** (25 мг, 0,05 ммоль) и *N*-метил-*D*-пролинола (12 мг, 0,10 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (10 мг, 0,10 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **18** (15 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 530,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,61 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,52 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,33 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,22 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 6,88 (1H, s), 4,69–4,80 (2H, m), 4,41–4,50 (1H, m), 4,42 (1H, d, *J* = 10,0 Гц), 4,25–4,35 (1H, m), 4,12–4,24 (2H, m), 4,02–4,12 (1H, m), 3,81–3,91 (1H, m), 3,67–3,77 (1H, m), 3,51–3,59 (1H, m), 3,10–3,24 (3H, m), 2,72–2,85 (1H, m), 2,55–2,65 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,30–2,41 (1H, m), 2,02–2,15 (1H, m), 1,73–1,96 (3H, m).

[0573] **Пример 19.** Путь синтеза соединения **19**



[0574] Синтез соединения **19-b**

[0575] В раствор **12-c** (400 мг, 0,92 ммоль) и метанола (59 мг, 1,84 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (177 мг, 1,84 ммоль). После

добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **19-b** (300 мг, 84%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 387,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0576] Синтез соединения **19-a**

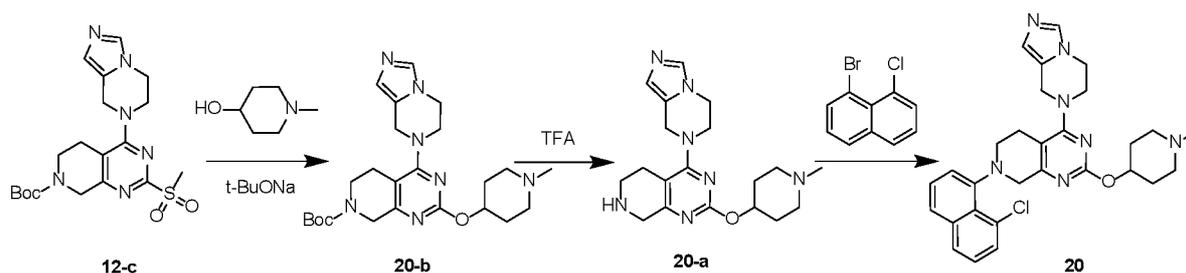
[0577] В раствор **19-b** (300 мг, 0,78 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакционную смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до $\text{pH} > 7$ на бане с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **19-a** (150 мг, 67%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 287,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0578] Синтез соединения **19**

[0579] **19-a** (100 мг, 0,35 ммоль), 1-бром-8-хлорнафталин (118 мг, 0,49 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (33 мг, 0,07 ммоль), карбонат цезия (341 мг, 1,05 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32 мг, 0,04 ммоль) и толуол (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. По завершении смесь концентрировали с

получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) и очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **19** (30 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 447,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,62 (1H, d, J = 7,2 Гц), 7,54 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,44 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,90 (1H, s), 4,70–4,81 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 18 Гц), 4,29–4,36 (1H, m), 4,16–4,22 (1H, m), 4,06–4,12 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 18 Гц), 3,68–3,75 (1H, m), 3,55–3,59 (1H, m), 3,12–3,24 (2H, m), 2,56–2,63 (1H, m).

[0580] **Пример 20.** Путь синтеза соединения **20**



[0581] Синтез соединения **20-b**

[0582] В раствор **12-c** (400 мг, 0,92 ммоль) и 1-метил-4-пиперидинола (212 мг, 1,84 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (177 мг, 1,84 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением **20-b** (0,2 г, 46%) в виде масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 470,3 (M+H)⁺.

[0583] Синтез соединения **20-a**

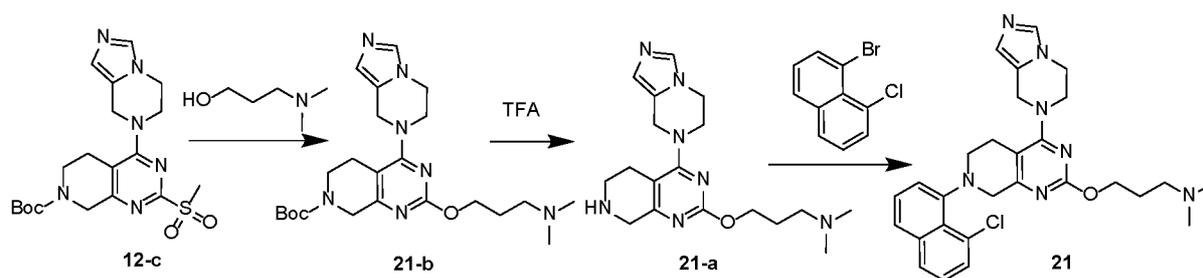
[0584] В раствор **20-b** (200 мг, 0,43 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакционную смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH > 7 на бане с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **20-a** (120 мг, 76%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 370,1 (M+H)⁺.

[0585] Синтез соединения **20**

[0586] **20-a** (120 мг, 0,41 ммоль), 1-бром-8-хлорнафталин (137 мг, 0,57 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (38 мг, 0,08 ммоль), карбонат цезия (397 мг, 1,22 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37 мг, 0,04 ммоль) и толуол (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. По завершении смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) и очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **20** (10 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 530,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, J = 7,2 Гц), 7,63 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,51 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,91

(1H, s), 5,17–5,33 (1H, m), 4,69–4,81 (2H, m), 4,42 (1H, d, $J = 18$ Гц), 4,26–4,32 (1H, m), 4,15–4,21 (1H, m), 4,05–4,11 (1H, m), 3,84 (1H, d, $J = 18,4$ Гц), 3,70–3,77 (1H, m), 3,57–3,60 (1H, m), 2,98–3,29 (5H, m), 2,70 (3H, s), 2,53–2,64 (2H, m), 2,28–2,48 (2H, m), 2,09–2,23 (2H, m).

[0587] **Пример 21.** Путь синтеза соединения **21**



[0588] Синтез соединения **21-b**

[0589] **12-c** (600 мг, 1,24 ммоль), 3-диметиламино-1-пропанол (256 мг, 2,48 ммоль), толуол (10 мл) и THF (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и охлаждали до 0°C, затем добавляли *трет*-бутоксид натрия (238 мг, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/2) с получением соединения **21-b** (360 мг, 50%). LC-MS (ESI): масса/заряд 458,3 (M+H)⁺.

[0590] Синтез соединения **21-a**

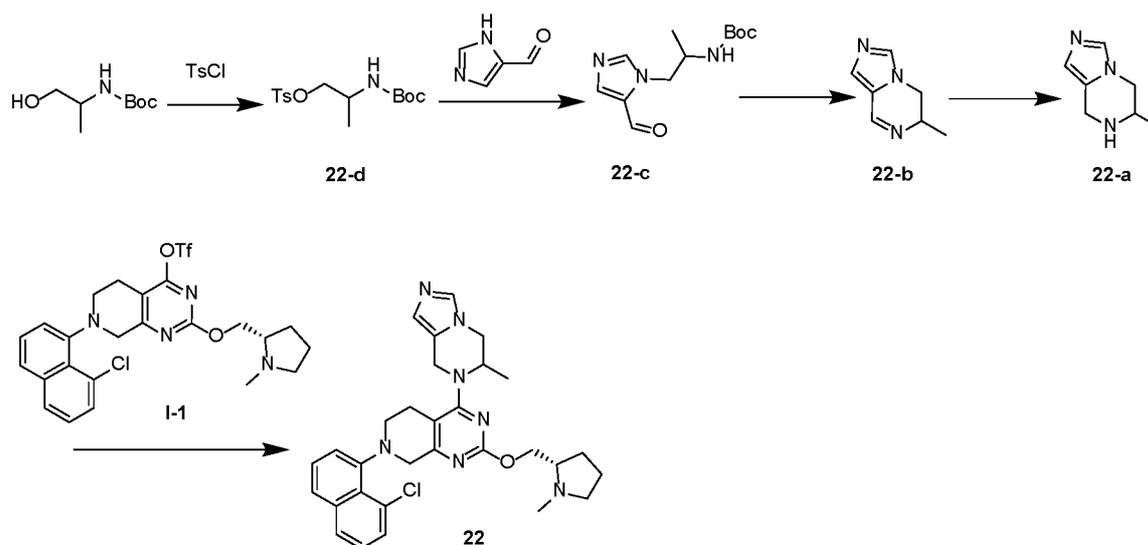
[0591] **21-b** (360 мг, 0,78 ммоль), DCM (10 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали, доводили до основного pH путем добавления водного бикарбоната натрия и экстрагировали с

помощью DCM/MeOH (10/2). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/2) с получением соединения **21-a** (200 мг, 64%). LC-MS (ESI): масса/заряд 358,3 (M+H)⁺.

[0592] Синтез соединения **21**

[0593] **21-a** (100 мг, 0,28 ммоль), 1-хлор-8-бромнафталин (94 мг, 0,39 ммоль), толуол (10 мл), карбонат цезия (273 мг, 0,84 ммоль), Pd₂(dba)₃ (26 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (26 мг, 0,06 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DMF. Смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **21** (11 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 518,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 7,92 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,74 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,16 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 6,0 Гц), 7,53 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,34 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,78 (1H, s), 4,72 (2H, q, J = 15,6 Гц), 4,24–4,15 (5H, m), 4,03–3,99 (1H, q), 3,76 (1H, d), 3,69–3,63 (1H, m), 3,50 (1H, d), 3,21–3,07 (2H, m), 2,60 (1H, d, J = 14,8 Гц), 2,32 (2H, t, J = 7,2 Гц), 2,13 (6H, s), 1,80 (2H, m, J = 6,8 Гц).

[0594] **Пример 22.** Путь синтеза соединения **22**



[0595] Синтез соединения **22-d**

[0596] *N*-Boc-D/L-аланинол (1 г, 5,71 ммоль), дихлорметан (20 мл) и пиридин (918 мкл, 11,43 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Порциями добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (1,19 г, 6,29 ммоль) на бане с ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 30/70) с получением соединения **22-d** (524 мг, 28%) в виде бесцветного масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 352,2 (M+Na)⁺.

[0597] Синтез соединения **22-c**

[0598] **22-d** (524 мг, 1,59 ммоль), DMF (10 мл), 4-имидазолкарбоксальдегид (153 мг, 1,59 ммоль) и карбонат калия (439 мг, 3,18 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакцию гасили водой. Добавляли этилацетат (30 мл × 4) для экстракции. Органическую фазу концентрировали путем ротационного выпаривания и

очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **22-с** (68 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 254,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,75 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, s), 4,58 (1H, d, *J* = 8,4 Гц), 4,52–4,43 (1H, m), 4,37–4,22 (1H, m), 4,06–3,92 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,20 (3H, d, *J* = 6,8 Гц).

[0599] Синтез соединения **22-b**

[0600] **22-с** (68 мг, 0,27 ммоль), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **22-b** (неочищенного) в виде масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 136,1 (M+H)⁺.

[0601] Синтез соединения **22-a**

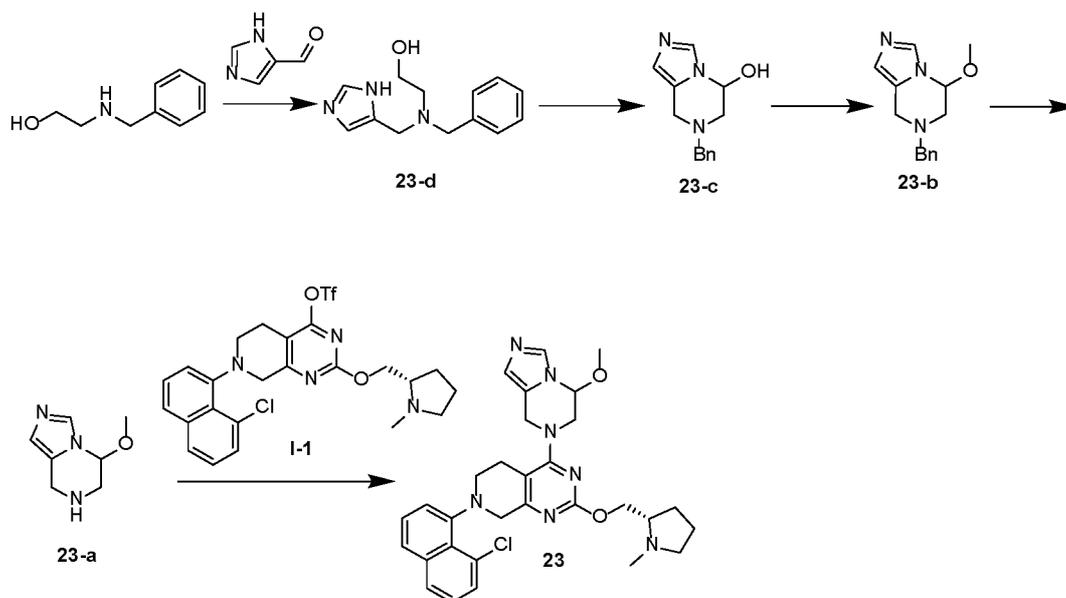
[0602] **22-b** (неочищенное) и метанол (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Медленно добавляли цианоборгидрид натрия (34 мг, 0,54 ммоль) на бане с ледяной водой. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут, концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **22-a** (26 мг, 70% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 138,1 (M+H)⁺.

[0603] Синтез соединения **22**

[0604] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), DMF (2 мл), **22-a** (26 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу и перемешивали при комнатной температуре в течение

ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **22** (6 мг, 20%) в виде серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 544,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80–7,71 (1H, m), 7,66–7,56 (1H, m), 7,53 (1H, d, *J* = 7,2 Гц), 7,50–7,37 (2H, m), 7,34 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,26–7,13 (1H, m), 6,89 (1H, d, *J* = 10,4 Гц), 5,02–4,66 (2H, m), 4,53–4,32 (3H, m), 4,25–4,08 (1H, m), 4,07–3,93 (1H, m), 3,78 (1H, d, *J* = 17,2 Гц), 3,64–3,44 (1H, m), 3,39–3,20 (1H, m), 3,14–3,02 (2H, m), 2,98–2,83 (1H, m), 2,72–2,62 (1H, m), 2,61–2,52 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,33–2,21 (1H, m), 2,12–1,98 (1H, m), 1,89–1,79 (1H, m), 1,41–1,21 (5H, m).

[0605] **Пример 23.** Путь синтеза соединения **23**



[0606] Синтез соединения **23-d**

[0607] *N*-Бензилэтаноламин (1,32 г, 8,75 ммоль), тетрагидрофуран (15 мл), метанол (15 мл), 4-имидазолкарбоксальдегид (700 мг, 7,29 ммоль) и молекулярное сито 4-А добавляли в реакционную колбу и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день в смесь добавляли боргидрид натрия (415 мг,

10,94 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 6/94) с получением соединения **23-d** (1,5 г, 89%) в виде бесцветной камеди. LC-MS (ESI): масса/заряд = 232,2 (M+H)⁺.

[0608] Синтез соединения **23-c**

[0609] **23-d** (100 мг, 0,43 ммоль), дихлорметан (20 мл) и окислитель Десса-Мартина (183 мг, 0,43 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день в смесь добавляли окислитель Десса-Мартина (100 мг, 0,24 ммоль) и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли насыщенный раствор сульфита натрия и насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь перемешивали в течение еще 10 минут и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 4). Органическую фазу концентрировали путем ротационного выпаривания и очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **23-c** (45 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 230,1 (M+H)⁺.

[0610] Синтез соединения **23-b**

[0611] **23-c** (45 мг, 0,20 ммоль) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Добавляли гидрид натрия (12 мг, 0,29 ммоль) на бане с ледяной водой. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. По каплям добавляли йодметан (48 мкл, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 1 часа, затем реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали

дихлорметаном (30 мл × 3), концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 3/97) с получением соединения **23-b** (10 мг, 21%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 244,1 (M+H)⁺.

[0612] Синтез соединения **23-a**

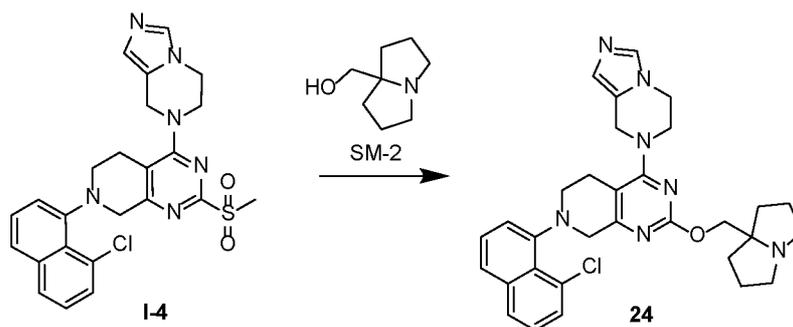
[0613] **23-b** (10 мг, 0,041 ммоль), метанол (15 мл), 5 капель гидрохлорида в метаноле (4 M) и палладий на угле (30 мг) добавляли в реакционную колбу. Систему три раза продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания при комнатной температуре. Добавляли 10 мл дихлорметана и 1 мл триэтиламина и смесь концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **23-a** (неочищенного) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 154,2 (M+H)⁺.

[0614] Синтез соединения **23**

[0615] **I-1** (20 мг, 0,036 ммоль), DMF (2 мл), **23-a** (неочищенное) и DIPEA (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **23** (2 мг, 10%) в виде серого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 560,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, J = 8 Гц), 7,68 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,44 (1H, t, J = 8 Гц), 7,33 (1H, t, J = 8 Гц), 7,25–7,18 (1H, m), 6,93 (1H, s), 5,47–5,32 (1H, m), 4,98–4,87 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 16 Гц), 4,51–4,30 (2H, m), 4,28–4,13 (1H, m), 4,12–4,02 (0,5H, m),

3,91–3,81 (1H, m), 3,68–3,44 (5H, m), 3,33–3,23 (0,5H, m), 3,21–3,00 (3H, m), 2,95–2,84 (1H, m), 2,82–2,67 (1H, m), 2,64–2,47 (3H, m), 2,40–2,24 (1H, m), 2,15–2,00 (1H, m), 1,92–1,73 (3H, m).

[0616] **Пример 24.** Путь синтеза соединения **24**

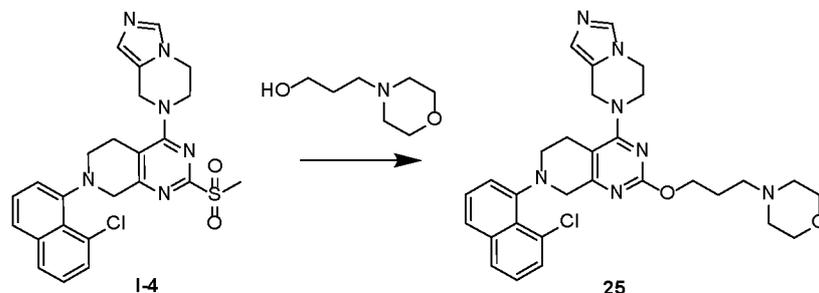


[0617] Синтез соединения **24**

[0618] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и **SM-2** (29 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/аммиак в метаноле (5%) = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **24** (25 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 556,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Гц), 7,48 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,33 (1H, t, J = 7,6 Гц), 7,21 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,89 (1H, s), 4,69–4,80 (2H, m), 4,43 (1H, d, J = 18,0 Гц), 4,25–4,35 (1H, m), 4,02–4,23 (4H, m), 3,88 (1H, d, J =

18,0 Гц), 3,67–3,77 (1H, m), 3,51–3,61 (1H, m), 3,07–3,25 (4H, m), 2,52–2,74 (3H, m), 2,05–2,18 (2H, m), 1,81–1,96 (4H, m), 1,62–1,75 (2H, m).

[0619] **Пример 25.** Путь синтеза соединения **25**

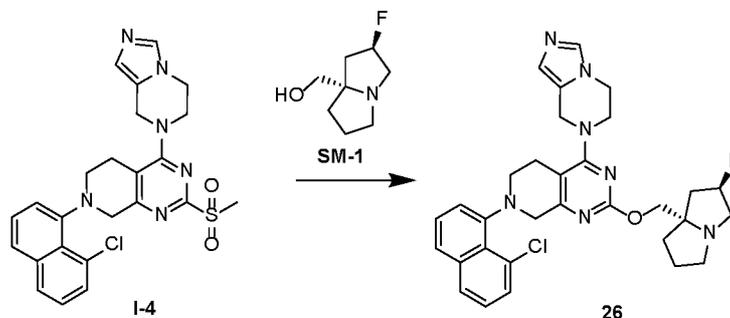


[0620] Синтез соединения **25**

[0621] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и 3-(4-морфолинил)-1-пропанола (29 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/аммиак в метаноле (5%) = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **25** (30 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 560,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,62 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,53 (1H, dd, *J* = 7,2, 1,2 Гц), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,34 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,23 (1H, d, *J* = 7,2 Гц), 6,89 (1H, s), 4,68–4,79 (2H, m), 4,42 (1H, d, *J* = 17,6 Гц), 4,35–4,38 (2H, m), 4,27–4,35 (1H, m), 4,14–4,20 (1H, m), 4,03–4,10 (1H, m), 3,79–3,87 (2H, m), 3,68–

3,74 (6H, m), 3,54–3,59 (1H, m), 3,12–3,23 (1H, m), 2,54–2,65 (6H, m), 1,94–2,04 (1H, m), 1,71–1,77 (1H, m).

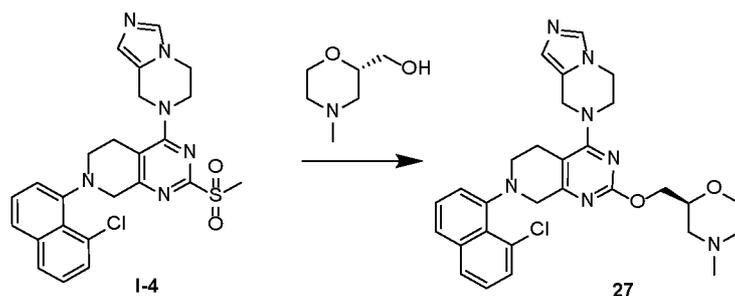
[0622] **Пример 26.** Путь синтеза соединения **26**



[0623] Синтез соединения **26**

[0624] **I-4** (50 мг, 0,10 ммоль), **SM-1** (32 мг, 0,20 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (20 мг, 0,20 ммоль) и толуол (15 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан:аммиак в метаноле = 100; 10:1) с получением соединения **26** (19 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 574,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 7,82 (1H, dd, *J*₁ = 1,2 Гц, *J*₂ = 8,0 Гц), 7,68 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,64 (1H, s), 7,53 (1H, dd, *J*₁ = 1,2 Гц, *J*₂ = 7,2 Гц), 7,49 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,37 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 7,32 (1H, d, *J* = 7,2 Гц), 6,85 (1H, s), 5,27 (1H, d, *J* = 54,0 Гц), 4,80 (1H, t, *J* = 15,2 Гц), 4,01–4,40 (6H, m), 3,55–3,81 (3H, m), 3,10–3,31 (5H, m), 2,90–3,03 (1H, m), 2,70 (1H, d, *J* = 14,4 Гц), 1,80–2,38 (7H, m).

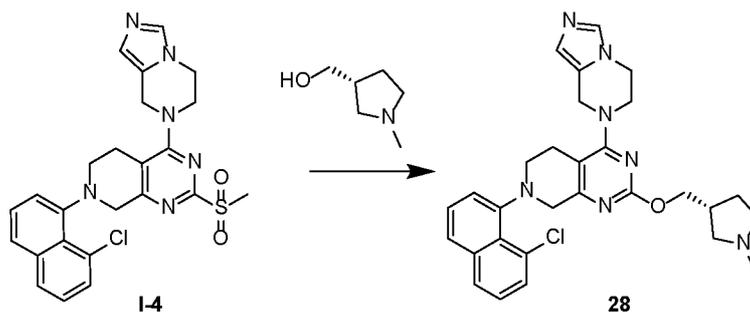
[0625] **Пример 27.** Путь синтеза соединения **27**



[0626] Синтез соединения **27**

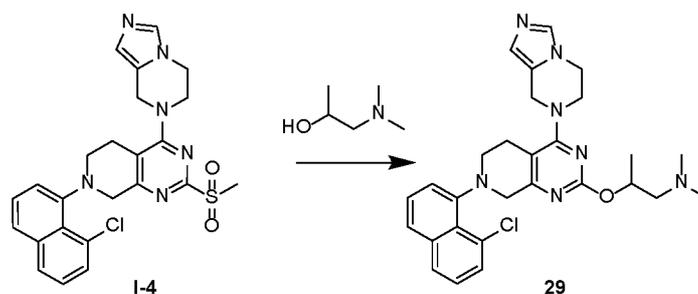
[0627] **I-4** (50 мг, 0,10 ммоль), (*S*)-4-метил-2-гидроксиметилморфолин (32 мг, 0,24 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (20 мг, 0,20 ммоль) и толуол (15 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан: аммиак в метаноле = 100; 10:1) с получением соединения **27** (25 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 546,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 7,83 (1H, dd, *J*₁ = 1,2 Гц, *J*₂ = 8,0 Гц), 7,67 (1H, d, *J* = 8,4 Гц), 7,65 (1H, s), 7,53 (1H, dd, *J*₁ = 0,8 Гц, *J*₂ = 7,6 Гц), 7,48 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,36 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 7,31 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 6,86 (1H, s), 4,79 (2H, t, *J* = 17,2 Гц), 4,10–4,45 (6H, m), 3,41–3,96 (6H, m), 3,11–3,33 (2H, m), 2,91 (1H, d, *J* = 11,6 Гц), 2,73 (1H, d, *J* = 11,2 Гц), 2,68 (1H, d, *J* = 15,2 Гц), 2,33 (3H, s), 2,10–2,24 (1H, m), 2,02–2,16 (1H, m).

[0628] **Пример 28**. Путь синтеза соединения **28**



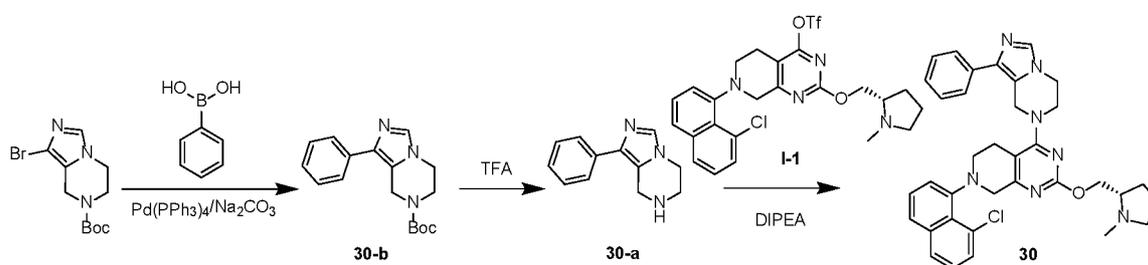
[0629] Синтез соединения **28**

[0630] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и (3*R*)-1-метил-3-пирролидинметанола (23 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/аммиак в метаноле (5%) = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **28** (30 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 530,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,62 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,52 (1H, d, *J* = 7,2 Гц), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,34 (1H, t, *J* = 7,2 Гц), 7,22 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 6,89 (1H, s), 4,69–4,79 (2H, m), 4,42 (1H, d, *J* = 18,0 Гц), 4,26–4,34 (3H, m), 4,15–4,21 (1H, m), 4,04–4,10 (1H, m), 3,85 (1H, d, *J* = 17,6 Гц), 3,70–3,76 (1H, m), 3,54–3,59 (1H, m), 3,12–3,23 (2H, m), 2,65–3,08 (5H, m), 2,57–2,64 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,14–2,21 (1H, m), 1,71–1,84 (1H, m).

[0631] Пример **29**. Путь синтеза соединения **29**[0632] Синтез соединения **29**

[0633] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и 1-диметиламино-2-пропанола (21 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/аммиак в метаноле (5%) = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **29** (35 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 518,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,34 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,23 (1H, d, J = 7,2 Гц), 6,88 (1H, s), 5,28–5,41 (1H, m), 4,68–4,78 (2H, m), 4,41 (1H, d, J = 17,6 Гц), 4,25–4,32 (1H, m), 4,14–4,19 (1H, m), 4,01–4,09 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 18,0, 8,4 Гц), 3,67–3,75 (1H, m), 3,54–3,60 (1H, m), 3,12–3,22 (2H, m), 2,69–2,76 (1H, m), 2,54–2,61 (1H, m), 2,41–2,47 (1H, m), 2,33 (6H, d, J = 6,8 Гц), 1,36 (3H, t, J = 6,0 Гц).

[0634] **Пример 30.** Путь синтеза соединения **30**



[0635] Синтез соединения **30-b**

[0636] *трет*-Бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пиазин-7(8*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,33 ммоль), фенилбороновую кислоту (81 мг, 0,66 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (19 мг, 0,0165 ммоль), карбонат натрия (70 мг, 0,66 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: (дихлорметан:метанол = 10:1)/дихлорметан, 0–100%) с получением соединения **30-b** (78 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 300,2 (M+H)⁺.

[0637] Синтез соединения **30-a**

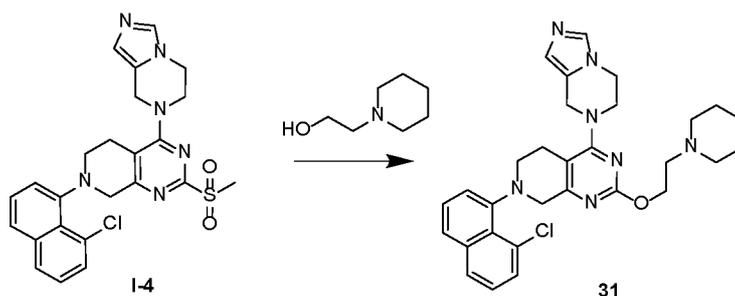
[0638] В раствор **30-b** (78 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали путем ротационного выпаривания, доводили до основного pH путем добавления водного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **30-a** (48 мг, 92%), в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 200,1 (M+H)⁺.

[0639] Синтез соединения **30**

[0640] **I-1** (20 мг, 0,036 ммоль), **30-a** (14 мг, 0,072 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (14 мг, 0,108 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **30** (15,8 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 606,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,66 (2H, d, J = 7,6 Гц), 7,63 (1H, d, J = 4,8 Гц), 7,58 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 7,2 Гц), 7,47–7,40 (3H, m), 7,34 (1H, t, J = 8 Гц), 7,27–7,21 (2H, m), 4,97 (2H, s), 4,47–4,40 (2H, m), 4,38–4,32 (1H, m), 4,26–4,16 (2H, m), 4,15–4,09 (1H, m), 3,90–3,84 (1H, m), 3,82–3,72 (1H, m), 3,61–3,54 (1H, m), 3,43–3,19 (2H, m), 3,18–3,10 (2H, m), 2,72–2,57 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,31 (2H, q, J = 8,4 Гц), 2,10–2,04 (1H, m).

[0641] **Пример 31.** Путь синтеза соединения **31**

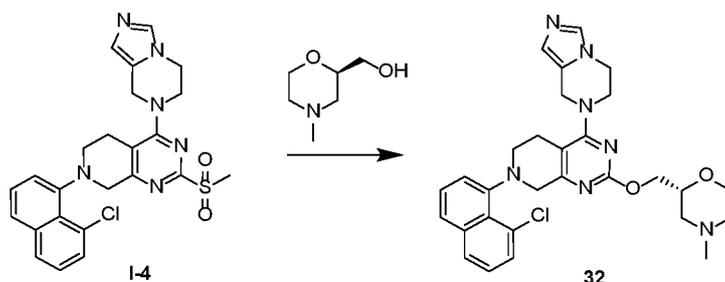


[0642] Синтез соединения **31**

[0643] **I-4** (50 мг, 11,65 ммоль), *N*-гидроксиэтилпиперидин (32 мг, 0,25 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (20 мг, 0,20 ммоль) и толуол (15 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан: аммиак в метаноле = от 100:1 до 10:1) с получением соединения **31** (14 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 8,93 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,45–7,60 (3H, m), 7,30–7,43 (2H, m), 5,08 (1H, d, J = 16,4 Гц), 4,94 (1H, d, J = 16,8 Гц), 4,66–4,80 (2H, m), 4,40–4,65 (2H, m),

4,37 (2H, d, $J = 17,6$ Гц), 3,90–4,00 (1H, m), 3,78 (1H, d, $J = 18,0$ Гц), 3,50–3,78 (5H, m), 2,93–3,40 (4H, m), 2,76 (1H, d, $J = 14,8$ Гц), 1,80–2,04 (5H, m), 1,42–1,76 (1H, m).

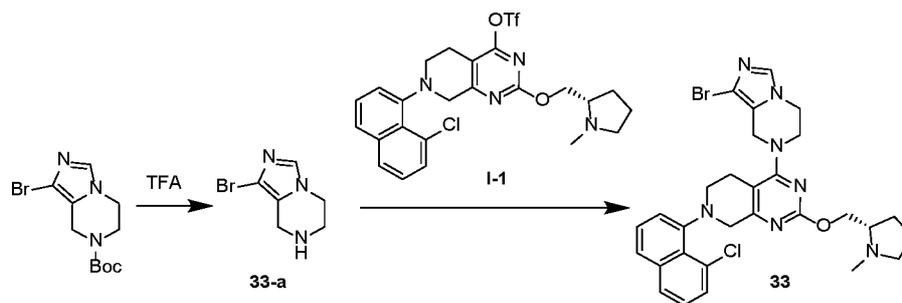
[0644] **Пример 32.** Путь синтеза соединения **32**



[0645] Синтез соединения **32**

[0646] **I-4** (50 мг, 11,65 ммоль), (*R*)-4-метил-2-гидроксиметилморфолин (32 мг, 0,24 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (20 мг, 0,20 ммоль) и толуол (15 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (элюент: дихлорметан: аммиак в метаноле = от 100 до 10:1) с получением соединения **32** (25 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 546,3 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 7,81 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 7,67 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 7,64 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 7,48 (1H, t, $J = 8,0$ Гц), 7,36 (1H, t, $J = 8,0$ Гц), 7,31 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 6,85 (1H, s), 4,79 (2H, t, $J = 19,6$ Гц), 4,10–4,45 (6H, m), 3,41–3,96 (6H, m), 3,11–3,33 (2H, m), 2,89 (1H, d, $J = 11,6$ Гц), 2,71 (1H, d, $J = 10,0$ Гц), 2,67 (1H, d, $J = 15,6$ Гц), 2,31 (3H, s), 2,10–2,24 (1H, m), 2,00–2,10 (1H, m).

[0647] **Пример 33.** Путь синтеза соединения **33**



[0648] Синтез соединения **33-a**

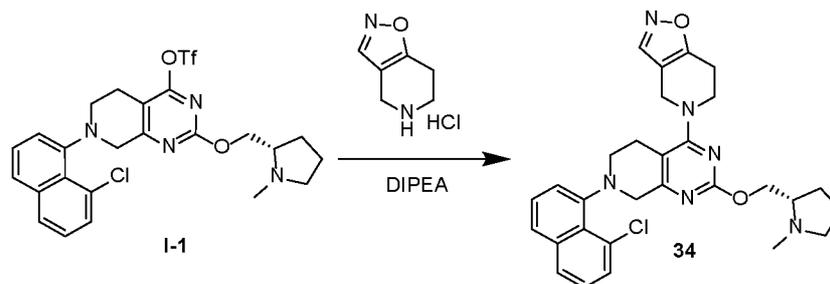
[0649] В раствор *трет*-бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пирозин-7(8H)-карбоксилата (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали путем ротационного выпаривания, доводили до основного pH путем добавления водного бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **33-a** (16 мг, 80%), в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 202,0 (M+H)⁺.

[0650] Синтез соединения **33**

[0651] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), **33-a** (16 мг, 0,081 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мг, 0,162 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **33** (17,5 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 610,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (1H, dd, $J = 8,4$ Гц, 1,2 Гц), 7,62 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,53 (1H, dd, $J = 7,6$ Гц, 1,2 Гц), 7,46 (1H, d, $J = 8$ Гц), 7,13 (1H, s), 7,34 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,23 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 4,69–4,57 (2H, m), 4,49–4,41 (2H, m), 4,33–4,25 (1H, m), 4,22–4,06 (3H, m), 3,87

(1H, dd, $J = 18$ Гц, 2,8 Гц), 3,73–3,64 (1H, m), 3,62–3,54 (1H, m), 3,28–3,10 (3H, m), 2,78–2,69 (1H, m), 2,61 (1H, d, $J = 14$ Гц), 2,52 (3H, d, $J = 0,8$ Гц), 2,32 (1H, dd, $J = 16,4$ Гц, 8,8 Гц), 2,14–2,07 (1H, m), 1,92–1,73 (3H, m).

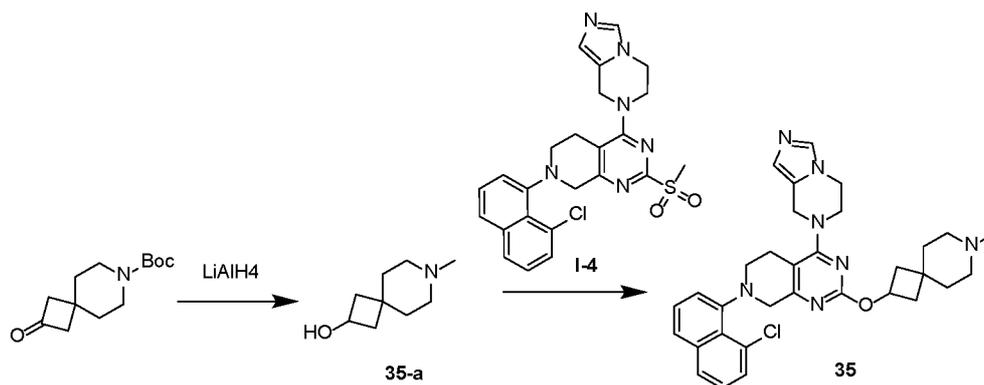
[0652] **Пример 34.** Путь синтеза соединения **34**



[0653] Синтез соединения **34**

[0654] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), гидрохлорид 4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло[4,5-*c*]пиперидина (13 мг, 0,081 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мг, 0,162 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **34** (21,6 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 531,2 ($M+H$)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,17 (1H, s), 7,76 (1H, dd, $J = 8$ Гц, 0,8 Гц), 7,62 (1H, dd, $J = 8$ Гц, 0,8 Гц), 7,53 (1H, dd, $J = 8$ Гц, 1,6 Гц), 7,45 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,34 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,23 (1H, dd, $J = 7,6$ Гц, 0,4 Гц), 4,57–4,39 (4H, m), 4,22–4,15 (1H, m), 4,11–4,03 (1H, m), 3,87 (1H, d, $J = 17,6$ Гц), 3,61–3,41 (2H, m), 3,23–3,10 (4H, m), 3,00–2,91 (1H, m), 2,77–2,67 (1H, m), 2,61–2,54 (1H, m), 2,51 (3H, d, $J = 1,2$ Гц), 2,31 (1H, dd, $J = 16,8$ Гц, 8,8 Гц), 2,14–2,07 (1H, m), 1,90–1,72 (3H, m).

[0655] **Пример 35.** Путь синтеза соединения **35**



[0656] Синтез соединения **35-a**

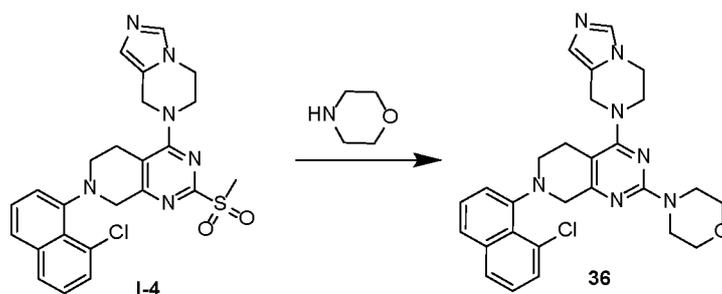
[0657] *трет*-Бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (280 мг, 1,17 ммоль) растворяли в THF (10 мл) на бане с ледяной водой, затем добавляли LiAlH₄ (2,5 М, 0,7 мл, 1,75 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили путем осторожного добавления Na₂SO₄·10H₂O. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением **35-a** (150 мг, 70%) в виде белого воскообразного твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 156,3 (M+H)⁺.

[0658] Синтез соединения **35**

[0659] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и **35-a** (31 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/аммиак в метаноле (5%) = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **35** (30 мг, 52%) в виде белого

твёрдого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 570,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Гц), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,49 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 8,4 Гц), 7,34 (1H, t, J = 8,4 Гц), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,89 (1H, s), 5,08–5,15 (1H, m), 4,72 (2H, s), 4,40 (1H, d, J = 18,0 Гц), 4,25–4,32 (1H, m), 4,12–4,18 (1H, m), 4,00–4,08 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 17,6 Гц), 3,68–3,75 (1H, m), 3,53–3,60 (1H, m), 3,10–3,26 (2H, m), 2,64–3,05 (3H, m), 2,53–2,66 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,36–2,45 (2H, m), 1,99–2,07 (2H, m), 1,71–1,93 (2H, m), 1,25–1,37 (2H, m).

[0660] **Пример 36.** Путь синтеза соединения **36**

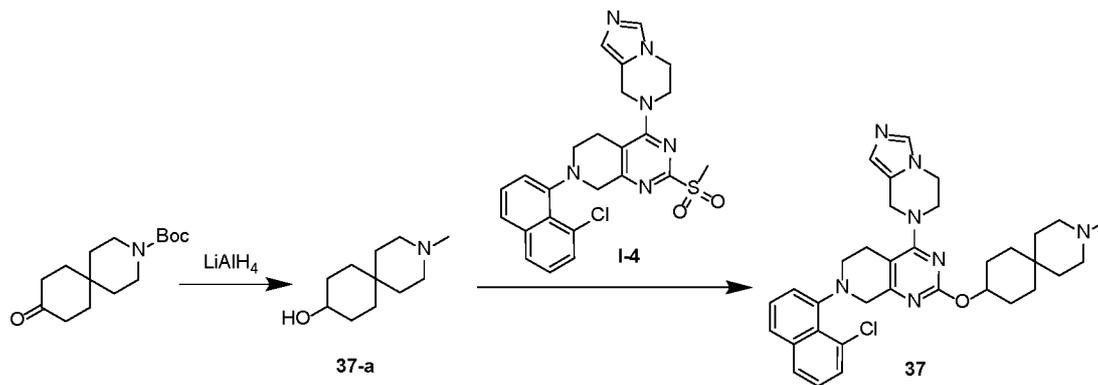


[0661] Синтез соединения **36**

[0662] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли морфолин (88 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. После добавления реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **36** (20 мг, 40%) в виде белого твёрдого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 502,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,61 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Гц), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Гц), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,33 (1H, t, J = 8,0 Гц), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Гц), 6,91 (1H, s), 4,58–4,73 (2H, m), 4,35 (1H, d, J = 17,2 Гц), 4,24–4,32 (1H, m), 4,13–4,22 (1H, m),

3,92–4,02 (1H, m), 3,68–3,82 (9H, m), 3,60–3,69 (1H, m), 3,49–3,58 (1H, m), 3,06–3,18 (2H, m), 2,50–2,62 (1H, m).

[0663] **Пример 37.** Путь синтеза соединения **37**



[0664] Синтез соединения **37-a**

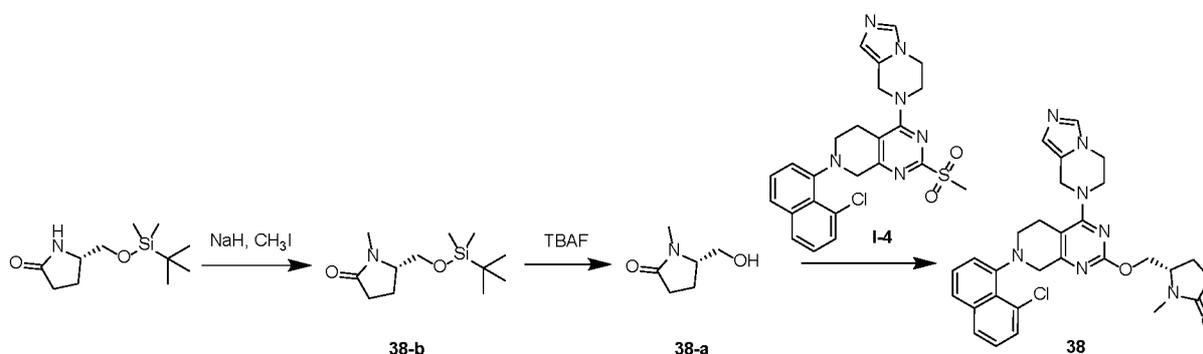
[0665] Вос-9-оксо-3-азаспиро[5.5]ундекан (450 мг, 1,68 ммоль) растворяли в THF (10 мл) на бане с ледяной водой. Добавляли LiAlH_4 (2,5 М, 1,0 мл, 2,52 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили путем осторожного добавления $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением **37-a** (250 мг, 81%) в виде белого воскообразного твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 184,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0666] Синтез соединения **37**

[0667] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и **37-a** (37 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *tert*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали

над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия) с получением соединения **37** (20 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 598,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$): δ 8,94 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 8,0$ Гц), 7,72 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,49–7,56 (3H, m), 7,35–7,41 (2H, m), 5,16–5,23 (1H, m), 5,15 (1H, d, $J = 16,4$ Гц), 5,01 (1H, d, $J = 16,4$ Гц), 4,37–4,62 (3H, m), 4,35 (1H, d, $J = 17,6$ Гц), 3,98–4,06 (1H, m), 3,80 (1H, d, $J = 18,0$ Гц), 3,59–3,67 (1H, m), 3,29–3,42 (3H, m), 3,21–3,29 (1H, m), 3,07–3,19 (2H, m), 2,87 (3H, s), 2,74–2,83 (1H, m), 1,87–2,09 (5H, m), 1,74–1,87 (2H, m), 1,53–1,70 (4H, m), 1,39–1,50 (1H, m).

[0668] **Пример 38.** Путь синтеза соединения **38**



[0669] Синтез соединения **38-b**

[0670] (*S*)-5-((*tert*-Бутилдиметилсилилокси)метил)пирролидин-2-он (1,0 г, 4,36 ммоль) добавляли в гидрид натрия (60%, 349 мг, 8,72 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и осуществляли реакцию в течение 0,5 часа, затем добавляли йодметан (0,41 мл, 6,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного хлорида аммония на бане с ледяной водой. Реакционную смесь

экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **38-b** (0,9 г, 85%) в виде масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 244,2 (M+H)⁺.

[0671] Синтез соединения **38-a**

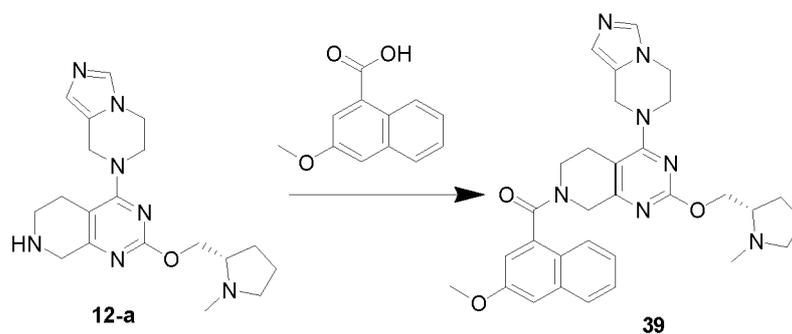
[0672] В раствор **38-b** (0,9 г, 3,70 ммоль) в THF (10 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 4,44 мл, 4,44 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **38-a** (0,4 г, 84%) в виде белого воскообразного твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 130,2 (M+H)⁺.

[0673] Синтез соединения **38**

[0674] В раствор **I-4** (50 мг, 0,1 ммоль) и **38-a** (26 мг, 0,20 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *трет*-бутоксид натрия (19 мг, 0,20 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/аммиак в метаноле (5%) = от 1/0 до 10/1) с получением соединения **38** (20 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃):

δ 7,76 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,63 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,56 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,45 (1H, t, $J = 7,6$ Гц), 7,34 (1H, t, $J = 7,6$ Гц), 7,23 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 6,91 (1H, s), 4,69–4,80 (2H, m), 4,26–4,47 (4H, m), 4,15–4,24 (1H, m), 4,04–4,13 (1H, m), 3,80–3,92 (2H, m), 3,69–3,76 (1H, m), 3,53–3,62 (1H, m), 3,10–3,27 (2H, m), 2,92 (3H, d, $J = 2,4$ Гц), 2,46–2,67 (2H, m), 2,31–2,40 (1H, m), 2,17–2,27 (1H, m), 1,94–2,07 (1H, m).

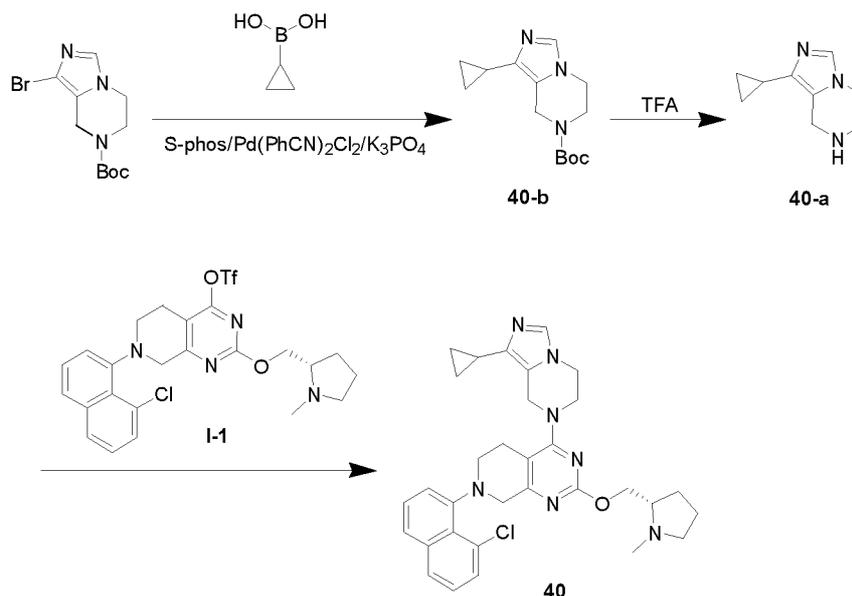
[0675] **Пример 39.** Путь синтеза соединения **39**



[0676] Синтез соединения **39**

[0677] **12-a** (50 мг, 0,14 ммоль), DMF (2 мл), 3-метокси-1-нафтойную кислоту (68 мг, 0,34 ммоль), НАТУ (129 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (115 мкл, 0,70 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **39** (5 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 554,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,84–7,68 (2H, m), 7,54–7,31 (3H, m), 7,24–7,18 (1H, m), 7,18–7,11 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J = 22$ Гц), 5,05–4,85 (1H, m), 4,69 (2H, d, $J = 43,2$ Гц), 4,41–4,04 (5H, m), 4,00–3,88 (4H, m), 3,88–3,79 (1H, m), 3,45–3,32 (1H, m), 2,94–2,85 (1H, m), 2,81–2,37 (5H, m), 2,28–1,75 (5H, m), 1,50–1,39 (2H, m).

[0678] Пример 40. Путь синтеза соединения 40



[0679] Синтез соединения 40-b

[0680] *tert*-Бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (200 мг, 0,66 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (114 мг, 1,32 ммоль), дихлорид бис(цианофенил)палладия (13 мг, 0,033 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (27 мг, 0,066 ммоль), фосфат калия (420 мг, 1,98 ммоль) и толуол (15 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 120°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 10:1/дихлорметан, 0–100%) с получением соединения 40-b (120 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 264,1 (M+H)⁺.

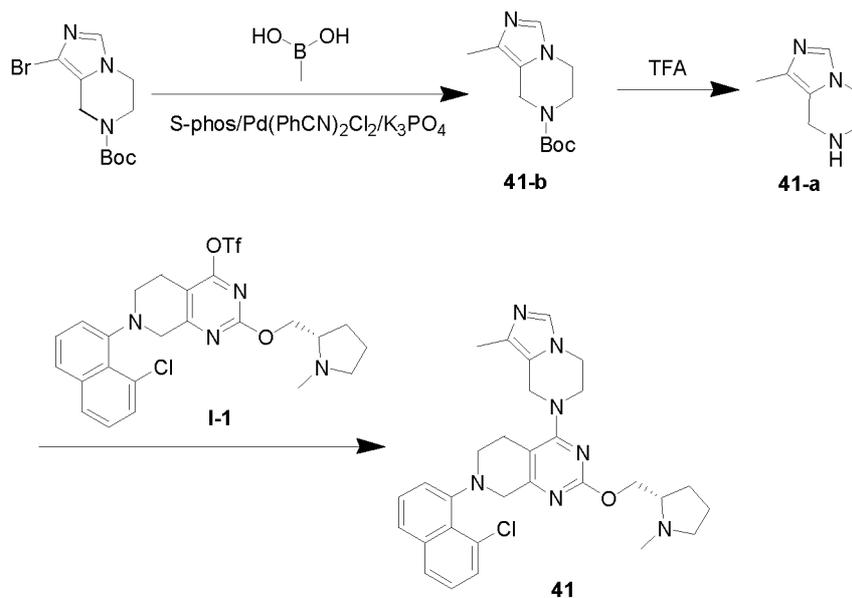
[0681] Синтез соединения 40-a

[0682] В раствор **40-b** (120 мг, 0,456 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **40-a** (130 мг), в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд 164,1 (M+H)⁺.

[0683] Синтез соединения **40**

[0684] **I-1** (40 мг, 0,072 ммоль), **40-a** (18 мг, 0,108 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (47 мг, 0,36 ммоль) и DMF (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **40** (5,2 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 570,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,63 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,54 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,46 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,38–7,33 (2H, m), 7,24 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 4,84–4,68 (2H, m), 4,50–4,41 (2H, m), 4,31–4,03 (4H, m), 3,87 (1H, d, *J* = 17,6 Гц), 3,74–3,65 (1H, m), 3,62–3,55 (1H, m), 3,28–3,11 (3H, m), 2,80–2,67 (1H, m), 2,62 (1H, d, *J* = 14 Гц), 2,52 (3H, s), 2,37–2,28 (1H, m), 2,14–2,03 (1H, m), 1,92–1,74 (4H, m), 0,85 (4H, d, *J* = 8 Гц).

[0685] **Пример 41**. Путь синтеза соединения **41**



[0686] Синтез соединения **41-b**

[0687] *трет*-Бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (200 мг, 0,66 ммоль), метилбороновую кислоту (79 мг, 1,32 ммоль), дихлорид бис(цианофенил)палладия (13 мг, 0,033 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (27 мг, 0,066 ммоль), фосфат калия (420 мг, 1,98 ммоль) и толуол (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 120°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 10:1/дихлорметан, 0–100%) с получением соединения **41-b** (190 мг) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 238,1 (M+H)⁺.

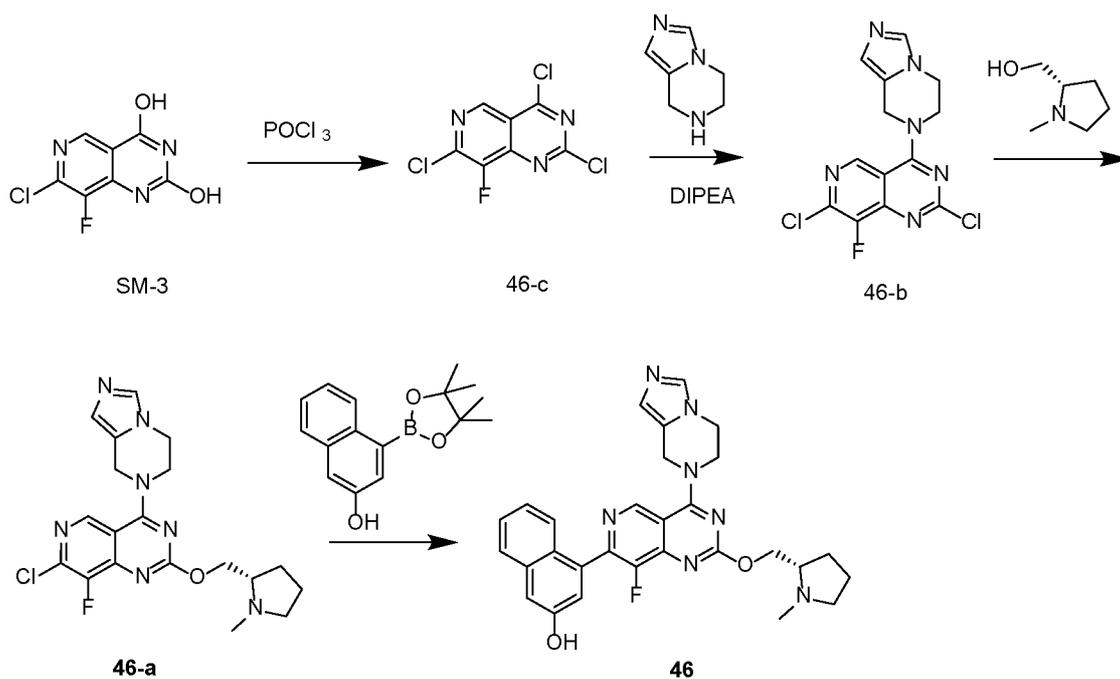
[0688] Синтез соединения **41-a**

[0689] В раствор **41-b** (190 мг, 0,8 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, и повышали основность водной фазы до pH 7–8 с помощью водного раствора бикарбоната натрия, и лиофилизировали с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **41-a** (110 мг), в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд 138,1 (M+H)⁺.

[0690] Синтез соединения **41**

[0691] **I-1** (50 мг, 0,09 ммоль), **41-a** (37 мг, 0,27 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (58 мг, 0,45 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **41** (12,2 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 544,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,62 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,53 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,51–7,40 (2H, m), 7,34 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,23 (1H, dd, *J* = 7,2 Гц, 0,8 Гц), 4,81–4,58 (2H, m), 4,50–4,40 (2H, m), 4,32–4,15 (3H, m), 4,09–4,00 (1H, m), 3,86 (1H, d, *J* = 18 Гц), 3,76–3,61 (1H, m), 3,61–3,53 (1H, m), 3,25–3,12 (3H, m), 2,79–2,70 (1H, m), 2,64–2,57 (1H, m), 2,52 (3H, d, *J* = 1,2 Гц), 2,49–2,21 (2H, m), 2,19 (2H, s), 2,13–2,07 (1H, m), 1,90–1,73 (3H, m).

[0692] **Пример 42.** Путь синтеза соединения **46**



[0693] Синтез соединения **46-c**

[0694] **SM-3** (1,10 г, 5,12 ммоль), оксихлорид фосфора (11 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (4,2 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

[0695] Синтез соединения **46-b**

[0696] Дихлорметан (100 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **46-c** (1,28 г, 5,12 ммоль). Смесь перемешивали при -40°C в течение 10 минут, затем медленно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (20 мл). Добавляли 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пиазин (0,63 г, 5,12 ммоль). Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. По завершении в реакционную смесь добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (200 мл), и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (200 мл \times 2),

и органическую фазу концентрировали. Остаток высушивали в азоте с получением соединения **46-b** (3,00 г, 200%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 339,3 (M+H)⁺.

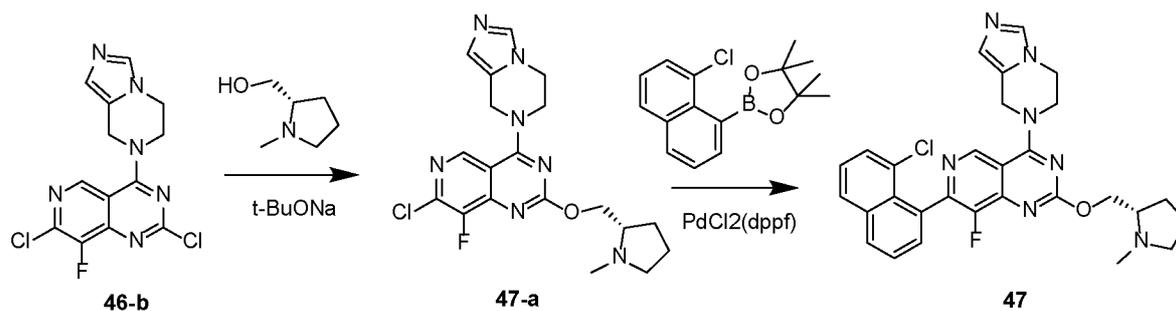
[0697] Синтез соединения **46-a**

[0698] Диоксан (10 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **46-b** (500 мг, 1,48 ммоль), в смесь добавляли *N*-метил-*L*-пролинол (345 мг, 3,00 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (390 мг, 3,00 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов. Реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (амин) = от 25/1 до 10/1) с получением соединения **46-a** (65 мг, 11%). LC-MS (ESI): масса/заряд 418,2 (M+H)⁺.

[0699] Синтез соединения **46**

[0700] Диоксан (10 мл) и воду (1 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **46-a** (65 мг, 0,16 ммоль). 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (42 мг, 0,16 ммоль), карбонат калия (70 мг, 0,50 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (11 мг, 0,01 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали и подвергали препаративной HPLC с получением соединения **46** (34 мг, 33%, соль TFA). LC-MS (ESI): масса/заряд 526,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 9,30 (1H, s), 8,94–9,03 (1H, m), 7,76 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,15–7,60 (6H, m), 5,42 (2H, s), 4,50–4,80 (4H, m), 3,70–3,96 (3H, m), 3,24–3,30 (4H, m), 3,11 (2H, s), 1,96–2,50 (4H, m).

[0701] **Пример 43.** Путь синтеза соединения **47**



[0702] Синтез соединения **47-a**

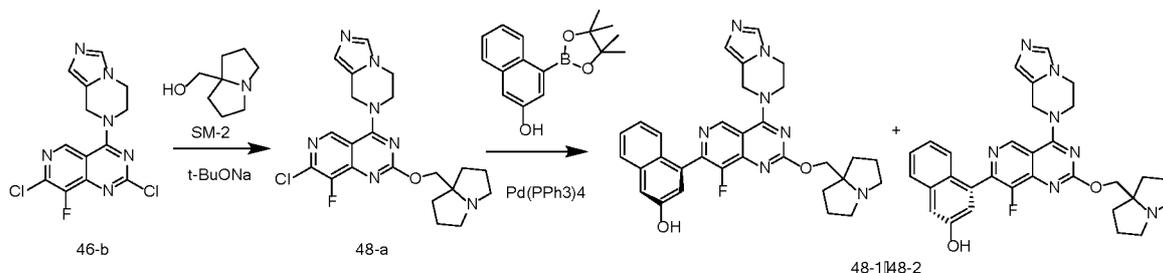
[0703] Толуол (10 мл) и тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **46-b** (0,113 г, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем добавляли *N*-метил-L-пролинол (78 мг, 0,68 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (96 мг, 1,00 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (амин) = от 25/1 до 10/1) с получением соединения **47-a** (100 мг, 73%). LC-MS (ESI): масса/заряд 418,1 (M+H)⁺.

[0704] Синтез соединения **47**

[0705] Диоксан (12 мл) и воду (3 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **47-a** (100 мг, 0,24 ммоль), и в смесь добавляли 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)нафталин-8-илхлорид (100 мг, 0,35 ммоль), карбонат натрия (110 мг, 1,00 ммоль) и PdCl₂(dppf) (30 мг, 0,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали и подвергали препаративной HPLC с получением соединения **47** (5,6 мг, 4%). LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 9,18 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,99 (1H, d, *J* = 8,8 Гц), 7,45–7,80 (5H, m), 6,94 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,56–4,90 (2H, m), 4,40–

4,46 (4H, m), 3,40–3,53 (1H, m), 3,10–3,30 (1H, m), 2,95–3,16 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,05–2,26 (1H, m), 1,76–1,96 (3H, m).

[0706] **Пример 44.** Путь синтеза соединения **48**



[0707] Синтез соединения **48-a**

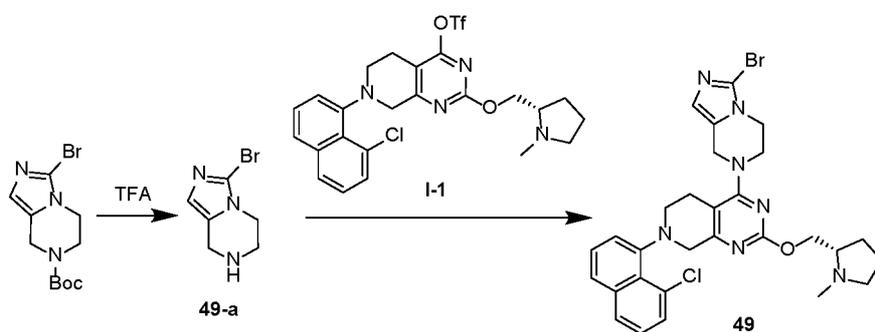
[0708] Тoluол (10 мл) и тетрагидрофуран (30 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **46-b** (0,55 г, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем добавляли **SM-2** (42 мг, 0,30 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (40 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь загружали на колонку с силикагелем для колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (амин) = от 25/1 до 10/1) с получением соединения **48-a** (140 мг, 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд 444,1 (M+H)⁺.

[0709] Синтез соединений **48-1** и **48-2**

[0710] Диоксан (10 мл) и воду (1 мл) добавляли в реакционную колбу, содержащую **48-a** (140 мг, 0,32 ммоль). 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (128 мг, 0,47 ммоль), карбонат калия (138 мг, 1,00 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (31 мг, 0,03 ммоль) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при 85°C в течение 18 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол (амин) = от 25/1 до 10/1) с получением смеси. Затем смесь подвергали препаративной HPLC с получением соединений **48-1** (9 мг, 4%, соль TFA) и **48-2** (6,8 мг, 4%, соль TFA). LC-MS (ESI): масса/заряд 552,0 (M+H)⁺. **48-1**: ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 9,06 (1H, s), 8,98 (1H, s), 7,93 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,65 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,31–7,60 (6H, m), 5,34 (2H, s), 4,53–4,70 (2H, m), 4,34–4,46 (2H, m), 4,42 (2H, s), 3,60–3,73 (2H, m), 3,30–3,43 (2H, m), 2,10–2,43 (8H, m). **48-2**: ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄): δ 9,04 (1H, s), 7,90 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,72 (1H, s), 7,70 (1H, d, *J* = 10,8 Гц), 7,62 (1H, s), 7,52 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,40 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,34 (1H, s), 6,90 (1H, s), 5,26 (2H, s), 4,38–4,50 (2H, m), 4,30–4,36 (2H, m), 2,90–3,03 (5H, m), 2,20–2,33 (6H, m), 1,65–1,76 (2H, m).

[0711] **Пример 45.** Путь синтеза соединения **49**



[0712] Синтез соединения **49-a**

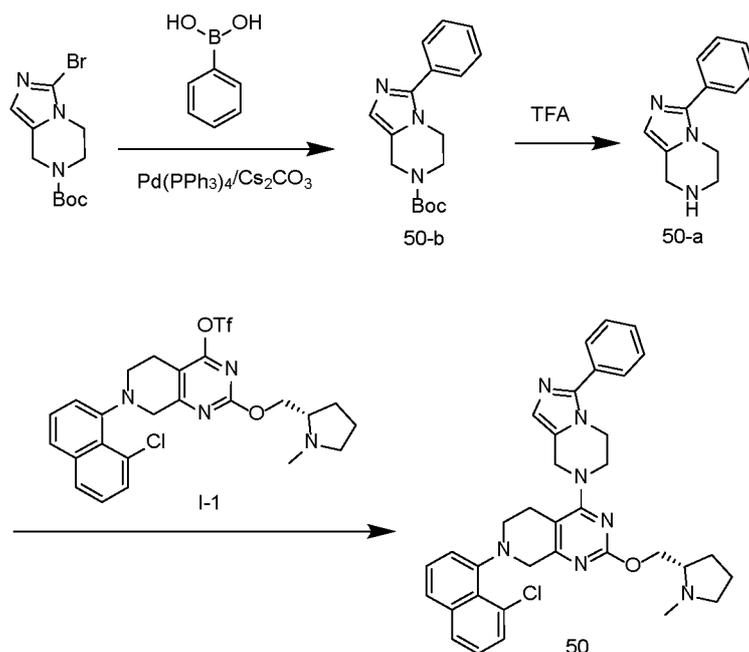
[0713] В раствор *трет*-бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5-*α*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилата (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **49-a** (20 мг), в

виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд 202,1 (M+H)⁺.

[0714] Синтез соединения **49**

[0715] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), **49-а** (16 мг, 0,08 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (21 мг, 0,162 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **49** (7,3 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 608,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (1H, dd, *J* = 8,4 Гц, 0,8 Гц), 7,63 (1H, dd, *J* = 8 Гц, 0,4 Гц), 7,54 (1H, dd, *J* = 7,6 Гц, 1,2 Гц), 7,46 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,35 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,23 (1H, d, *J* = 6,8 Гц), 6,88 (1H, s), 4,75 (1H, dd, *J* = 16 Гц, 4,8 Гц), 4,66 (1H, d, *J* = 15,6 Гц), 4,48–4,38 (2H, m), 4,23–4,00 (4H, m), 3,87 (1H, d, *J* = 18 Гц), 3,77–3,67 (1H, m), 3,63–3,55 (1H, m), 3,25–3,09 (3H, m), 2,77–2,65 (1H, m), 2,64–2,57 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,37–2,25 (1H, m), 2,14–2,02 (1H, m), 1,88–1,76 (3H, m).

[0716] **Пример 46.** Путь синтеза соединения **50**



[0717] Синтез соединения **50-b**

[0718] *трет*-Бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,33 ммоль), фенолбороновую кислоту (81 мг, 0,66 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (19 мг, 0,0165 ммоль), карбонат цезия (215 мг, 0,66 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **50-b** (105 мг), в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 300,1 (M+H)⁺.

[0719] Синтез соединения **50-a**

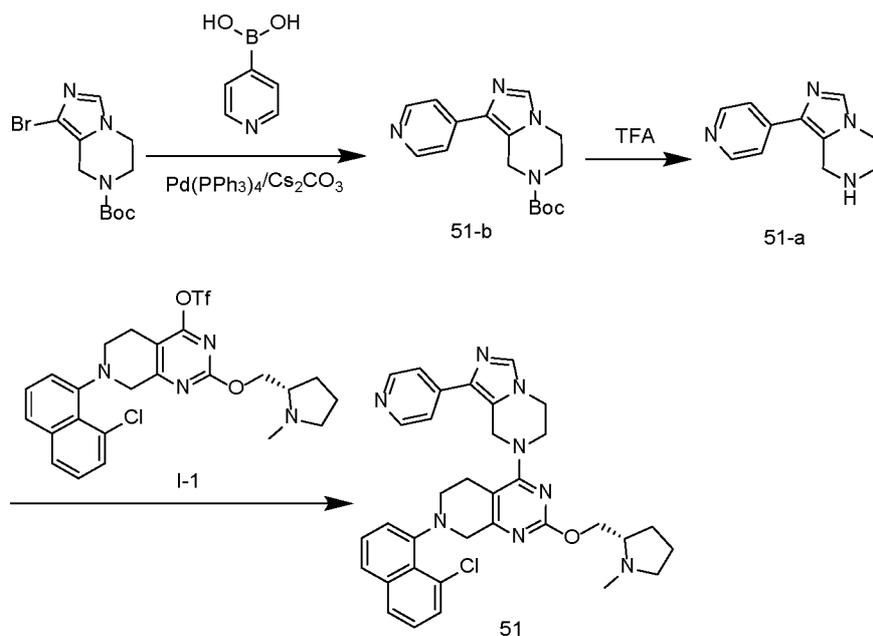
[0720] В раствор **50-b** (105 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение ночи и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **50-а** (110 мг), в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд 200,1 (M+H)⁺.

[0721] Синтез соединения **50**

[0722] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), **50-а** (21 мг, 0,108 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (35 мг, 0,27 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **50** (3 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 606,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,77 (1H, dd, *J* = 8 Гц, 0,8 Гц), 7,72–7,67 (2H, m), 7,63 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,54 (1H, dd, *J* = 7,6 Гц, 1,2 Гц), 7,51–7,40 (4H, m), 7,35 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 7,25 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,02 (1H, s), 4,93–4,81 (2H, m), 4,50–4,37 (3H, m), 4,31–4,15 (2H, m), 4,14–4,06 (1H, m), 3,88 (1H, d, *J* = 17,6 Гц), 3,75–3,65 (1H, m), 3,62–3,55 (1H, m), 3,29–3,09 (3H, m), 2,77–2,61 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,36–2,27 (1H, m), 2,14–2,01 (1H, m), 1,87–1,74 (3H, m).

[0723] **Пример 47**. Путь синтеза соединения **51**



[0724] Синтез соединения **51-b**

[0725] *трет*-Бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пиазин-7(8*H*)-карбоксилат (200 мг, 0,66 ммоль), пиридин-4-илбороновую кислоту (163 мг, 1,32 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (38 мг, 0,033 ммоль), карбонат цезия (430 мг, 1,32 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **51-b** (35 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 301,1 (M+H)⁺.

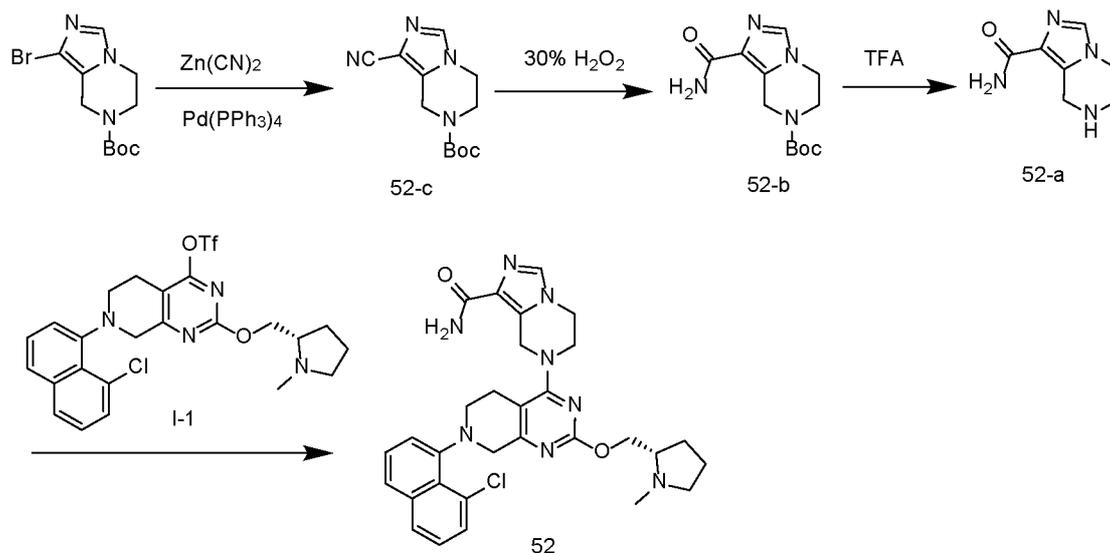
[0726] Синтез соединения **51-a**

[0727] В раствор **51-b** (35 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **51-a** (25 мг), в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд 201,1 (M+H)⁺.

[0728] Синтез соединения **51**

[0729] **I-1** (30 мг, 0,054 ммоль), **51-a** (22 мг, 0,108 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (35 мг, 0,27 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **51** (10,4 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 607,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,63 (2H, dd, *J* = 4,8 Гц, 1,2 Гц), 7,77 (1H, dd, *J* = 8 Гц, 0,8 Гц), 7,66–7,60 (2H, m), 7,59–7,50 (3H, m), 7,48–7,42 (1H, m), 7,35 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,25 (1H, dd, *J* = 7,6 Гц, 1,2 Гц), 5,10–4,93 (2H, m), 4,50–4,31 (3H, m), 4,29–4,09 (3H, m), 3,93–3,84 (1H, m), 3,83–3,73 (1H, m), 3,64–3,57 (1H, m), 3,53–3,38 (1H, m), 3,31–3,08 (3H, m), 2,89–2,70 (1H, m), 2,67–2,59 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,40–2,27 (1H, m), 2,18–2,00 (3H, m).

[0730] **Пример 48.** Путь синтеза соединения **52**



[0731] Синтез соединения **52-c**

[0732] *trans*-Бутил-1-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5- α]пиазин-7(8*H*)-карбоксилат (400 мг, 1,32 ммоль), цианид цинка (311 мг, 2,65 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (76 мг, 0,066 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в 10-мл пробирку для микроволновой обработки. Пробирку для микроволновой обработки дегазировали и продували азотом и осуществляли перемешивание при 120°C в течение 3 часов в условиях микроволновой обработки. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 10:1/дихлорметан, 0–100%) с получением соединения **52-c** (200 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 249,1 (M+H)⁺.

[0733] Синтез соединения **52-b**

[0734] В раствор **52-c** (0,2 г, 0,8 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 30% пероксид водорода (1 мл) и 3 М водный гидроксид натрия (1,5 мл) при комнатной температуре.

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали путем ротационного выпаривания. Добавляли водный сульфит натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Добавляли небольшое количество этилацетата для концентрирования и наблюдали нерастворимое твердое вещество. Смесь фильтровали с получением осадка на фильтре, представляющего собой соединение **52-b** (42 мг, 20%), в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 267,1 (M+H)⁺.

[0735] Синтез соединения **52-a**

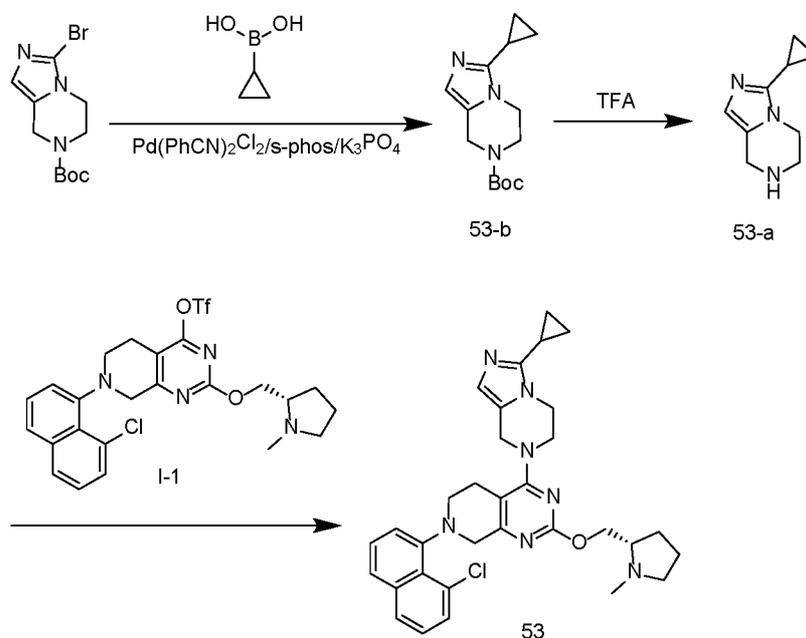
[0736] В раствор **52-b** (42 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **52-a** (26 мг), в виде белого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд 167,1 (M+H)⁺.

[0737] Синтез соединения **52**

[0738] **I-1** (40 мг, 0,072 ммоль), **52-a** (24 мг, 0,14 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (47 мг, 0,36 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **52** (3,2 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд

573,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, dd, *J* = 8 Гц, 0,8 Гц), 7,61 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,54–7,50 (1H, m), 7,47–7,42 (2H, m), 7,34 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,22 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 6,86 (1H, s), 5,29 (1H, s), 5,21 (1H, dd, *J* = 17,6 Гц, 1,2 Гц), 5,07 (1H, dd, *J* = 17,6 Гц, 1,2 Гц), 4,55–4,35 (3H, m), 4,31–4,16 (3H, m), 3,87–3,74 (2H, m), 3,64–3,56 (1H, m), 3,38–3,21 (2H, m), 3,20–3,11 (1H, m), 2,92–2,82 (1H, m), 2,74–2,63 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,48–2,38 (1H, m), 2,22–1,93 (4H, m).

[0739] **Пример 49.** Путь синтеза соединения **53**



[0740] Синтез соединения **53-b**

[0741] *tert*-Бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,5-*α*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (200 мг, 0,66 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (114 мг, 1,32 ммоль), дихлорид бис(цианофенил)палладия (25 мг, 0,066 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (27 мг, 0,066 ммоль), фосфат калия (420 мг, 1,98 ммоль) и толуол (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 120°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 10:1/дихлорметан, 0–100%) с получением соединения **53-b** (167 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 264,1 (M+H)⁺.

[0742] Синтез соединения **53-a**

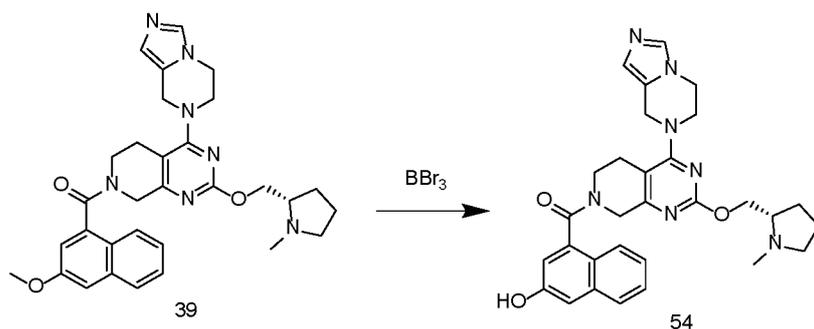
[0743] В раствор **53-b** (167 мг, 0,63 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **53-a** (105 мг), в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд 164,1 (M+H)⁺.

[0744] Синтез соединения **53**

[0745] **I-1** (35 мг, 0,063 ммоль), **53-a** (21 мг, 0,126 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (41 мг, 0,315 ммоль) и DMF (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По завершении добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **53** (12,5 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 570,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,76 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,63 (1H, d, $J = 8$ Гц), 7,53 (1H, d, $J = 7,6$ Гц), 7,46 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,35 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,23 (1H, d, $J = 7,6$ Гц),

6,75 (1H, s), 4,80–4,60 (3H, m), 4,48–4,32 (3H, m), 4,29–4,22 (2H, m), 4,21–4,09 (3H, m), 3,86 (1H, dd, $J = 17,6$ Гц, $3,2$ Гц), 3,81–3,73 (1H, m), 3,61–3,54 (1H, m), 3,50–3,41 (1H, m), 3,26–3,06 (3H, m), 2,71 (3H, d, $J = 1,2$ Гц), 2,67–2,55 (2H, m), 2,26–2,15 (1H, m), 1,83–1,71 (1H, m), 1,08–0,93 (4H, m).

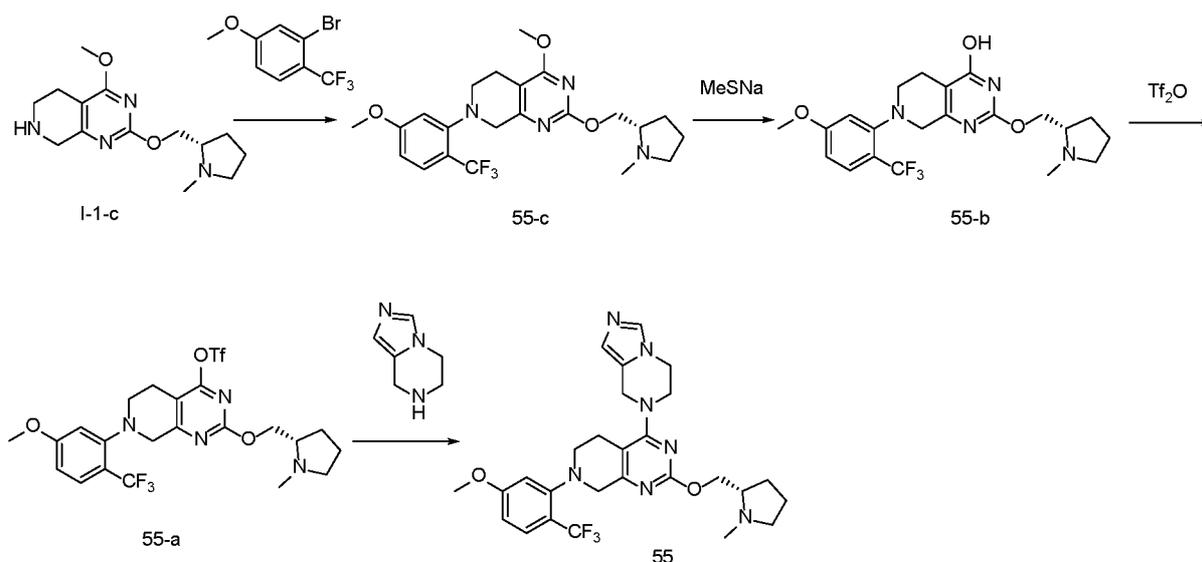
[0746] **Пример 50.** Путь синтеза соединения **54**



[0747] Синтез соединения **54**

[0748] **39** (25 мг, 0,045 ммоль), DCM (3 мл) и раствор трибромида бора в дихлорметане (17%, 1 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа и концентрировали путем ротационного выпаривания при комнатной температуре. Остаток растворяли в метаноле, подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **54** (4 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 540,1 (M+H)⁺.

[0749] **Пример 51.** Путь синтеза соединения **55**



[0750] Синтез соединения **55-c**

[0751] **I-1-c** (200 мг, 0,72 ммоль), толуол (30 мл), 3-бром-4-трифторметиланизол (274 мг, 1,08 ммоль), карбонат цезия (1,18 г, 3,60 ммоль), RuPhos (67 мг, 0,14 ммоль) и Pd₂dba₃ (66 мг, 0,072 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания, очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **55-c** (102 мг, 31%) в виде бесцветной камеди. LC-MS (ESI): масса/заряд = 453,1 (M+H)⁺.

[0752] Синтез соединения **55-b**

[0753] **55-c** (102 мг, 0,23 ммоль), DMF (10 мл) и тиометоксид натрия (63 мг, 0,90 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 1 часа, затем добавляли тиометоксид натрия (150 мг, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 часа и охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили водой. Реакционную смесь довели до pH 6 с помощью 1 н.

хлористоводородной кислоты и экстрагировали смесью дихлорметан/метанол = 10/1 (30 мл × 3). Органическую фазу концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **55-b** (64 мг, 65%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 439,1 (M+H)⁺;

[0754] Синтез соединения **55-a**

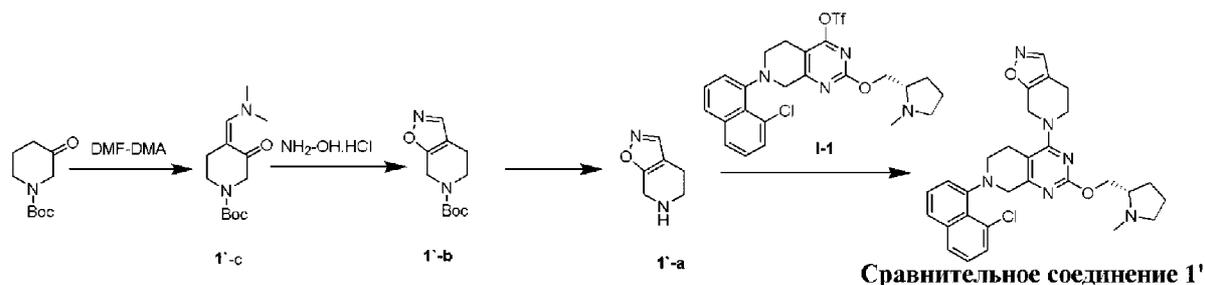
[0755] **55-b** (64 мг, 0,15 ммоль), дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (61 мкл, 0,44 ммоль) добавляли в реакционную колбу. На бане с сухим льдом по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (62 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесью экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **55-a** (47 мг, 56%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 571,2 (M+H)⁺.

[0756] Синтез соединения **55**

[0757] **55-a** (47 мг, 0,082 ммоль), DMF (5 мл), 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пирозин (20 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (68 мкл, 0,41 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесью экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3) и промывали солевым раствором (20 мл × 3). Органическую фазу концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **55** (41 мг, 92%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 544,2 (M+H)⁺.

[0758] **Пример 52.** Синтез сравнительного соединения **1'**



[0759] Синтез соединения **1'-c**

[0760] *N*-трет-Бутоксикарбонил-3-пиперидон (2,5 г, 12,56 ммоль) и DMF-DMA (21 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов, и реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **1'-c** (2,2 г, 69%) в виде желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 255,2 (M+H)⁺.

[0761] Синтез соединения **1'-b**

[0762] Соединение **1'-c** (2,1 г, 8,27 ммоль), метанол (100 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (0,71 г, 10 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи, затем добавляли 1 г гидрохлорида гидроксилamina. Реакционную смесь непрерывно перемешивали в течение ночи и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), промывали солевым раствором,

высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 30/70) с получением смеси **1'-b** (63 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 225,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,18 (1H, s), 4,70 (2H, s), 3,72–3,54 (2H, m), 2,74–2,60 (2H, m), 1,48 (9H, s).

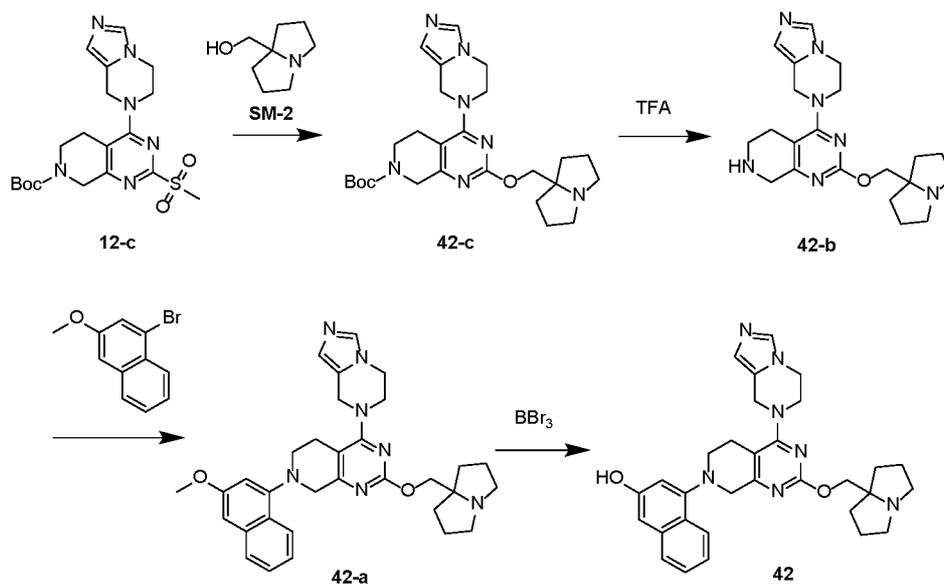
[0763] Синтез соединения **1'-a**

[0764] **1'-b** (60 мг, 0,27 ммоль), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Дихлорметан и трифторуксусную кислоту удаляли путем ротационного выпаривания. Добавляли 10 мл дихлорметана и 1 мл триэтиламина и смесь концентрировали путем ротационного выпаривания с получением смеси соединения **1'-a** (неочищенного) в виде бледно-коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 125,1 (M+H)⁺.

[0765] Синтез сравнительного соединения **1'**

[0766] **I-1** (20 мг, 0,036 ммоль), DMF (2 мл), **1'-a** (неочищенное) и DIPEA (0,5 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением сравнительного соединения **1'** (1,2 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 531,0 (M+H)⁺.

[0767] Пример 53. Путь синтеза соединения 42



[0768] Синтез соединения 42-c

[0769] **12-c** (1,20 г, 2,76 ммоль), **SM-2** (507 мг, 3,59 ммоль) и THF (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали, и продували азотом, и охлаждали до 0°C, затем добавляли *tert*-бутоксид натрия (530 мг, 5,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения **42-c** (800 мг, 58%). LC-MS (ESI): масса/заряд 496,1 (M+H)⁺.

[0770] Синтез соединения 42-b

[0771] **42-c** (800 мг, 1,61 ммоль), DCM (4 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, доводили до основного pH путем добавления водного бикарбоната натрия и экстрагировали с

помощью DCM/MeOH (10/2). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения **42-b** (730 мг, 97%). LC-MS (ESI): масса/заряд 396,1 (M+H)⁺.

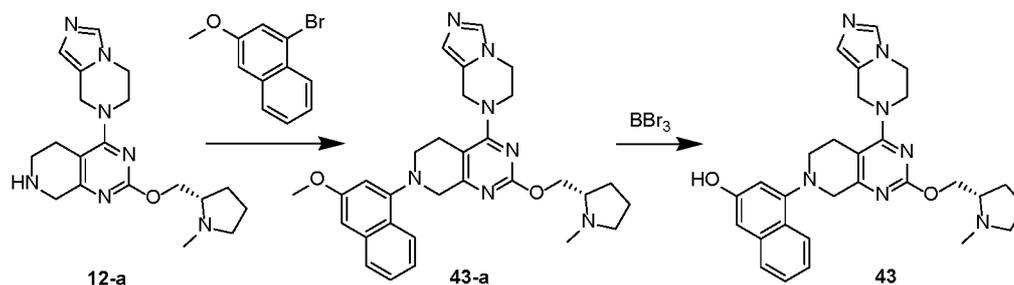
[0772] Синтез соединения **42-a**

[0773] **42-b** (400 мг, 1,00 ммоль), 1-бром-3-метоксинафталин (284 мг, 1,20 ммоль), толуол (15 мл), карбонат цезия (978 мг, 3,00 ммоль), Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,10 ммоль) и RuPhos (94 мг, 0,20 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения **42-a** (200 мг, 36%). LC-MS (ESI): масса/заряд 552,3 (M+H)⁺.

[0774] Синтез соединения **42**

[0775] **42-a** (100 мг, 0,18 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. По каплям добавляли трибромид бора (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в метаноле. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **42** (14 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 538,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,59 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,47 (1H, s), 7,34 (1H, t, J = 6,8 Гц), 7,25 (1H, t, J = 7,2 Гц), 6,91–6,87 (2H, m), 6,76 (1H, s), 4,69 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,24–4,13 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,54 (2H, t, J = 4,0 Гц), 2,85–2,73 (4H, m), 2,26–2,19 (2H, m), 2,10–1,94 (6H, m), 1,84–1,78 (2H, m).

[0776] Пример 54. Путь синтеза соединения 43



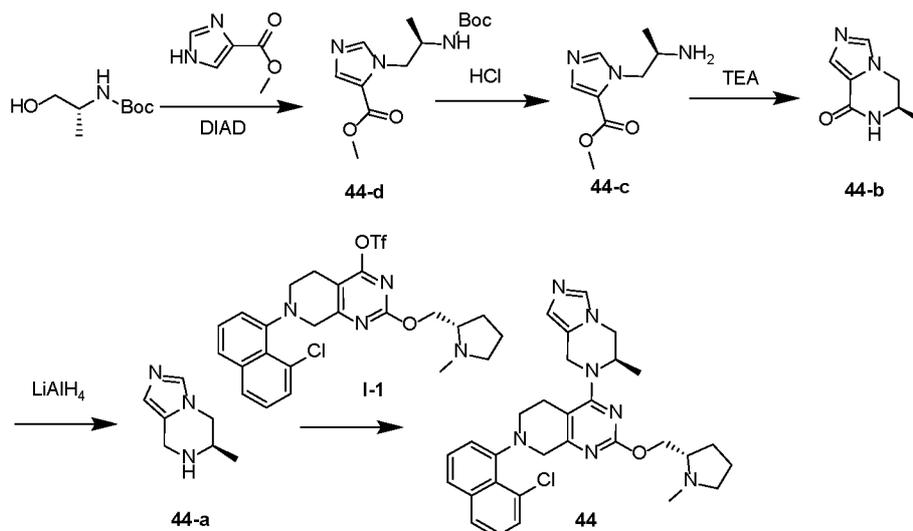
[0777] Синтез соединения 43-а

[0778] **12-a** (1,00 г, 2,70 ммоль), 1-бром-3-метоксинафталин (770 мг, 3,25 ммоль), толуол (20 мл), карбонат цезия (2,64 г, 8,10 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (247 мг, 0,27 ммоль) и RuPhos (255 мг, 0,54 ммоль) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при $100^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения **43-a** (520 мг, 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд 526,3 ($M+H$)⁺.

[0779] Синтез соединения 43

[0780] При комнатной температуре **43-a** (50 мг, 0,09 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу и по каплям добавляли трибромид бора (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в метаноле. Смесь очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **43** (6 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 512,3 ($M+H$)⁺.

[0781] Пример 55. Путь синтеза соединения 44



[0782] Синтез соединения **44-d**

[0783] *tert*-Бутил-*(R)*-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль), метилимидазол-4-карбоксилат (1,51 г, 12 ммоль) и трифенилфосфин (4,45 г, 17 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу. Смесь дегазировали и продували азотом три раза, затем добавляли тетрагидрофуран (100 мл) и DIAD (3,34 мл, 17 ммоль) по каплям на бане с сухим льдом. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания. Добавляли воду. Смесь доводили до pH 1 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и дважды экстрагировали этилацетатом. Избыточное количество бикарбоната натрия добавляли в водную фазу и добавляли этилацетат для экстракции (80 мл × 2). Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/дихлорметан = от 0/100 до 100/0) с получением соединения **44-d** (1,48 г, 52%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 284,2 (M+H)⁺.

[0784] Синтез соединения **44-c**

[0785] **44-d** (1,48 г, 5,23 ммоль) и хлористоводородную кислоту в метаноле (4 М, 20 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и обрабатывали метанолом с получением соединения **44-c** (неочищенного) в виде бесцветной камеди. LC-MS (ESI): масса/заряд = 184,1 (M+H)⁺.

[0786] Синтез соединения **44-b**

[0787] **44-c** (неочищенное), метанол (30 мл) и триэтиламин (6 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **44-b** (668 мг, 85% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 152,1 (M+H)⁺.

[0788] Синтез соединения **44-a**

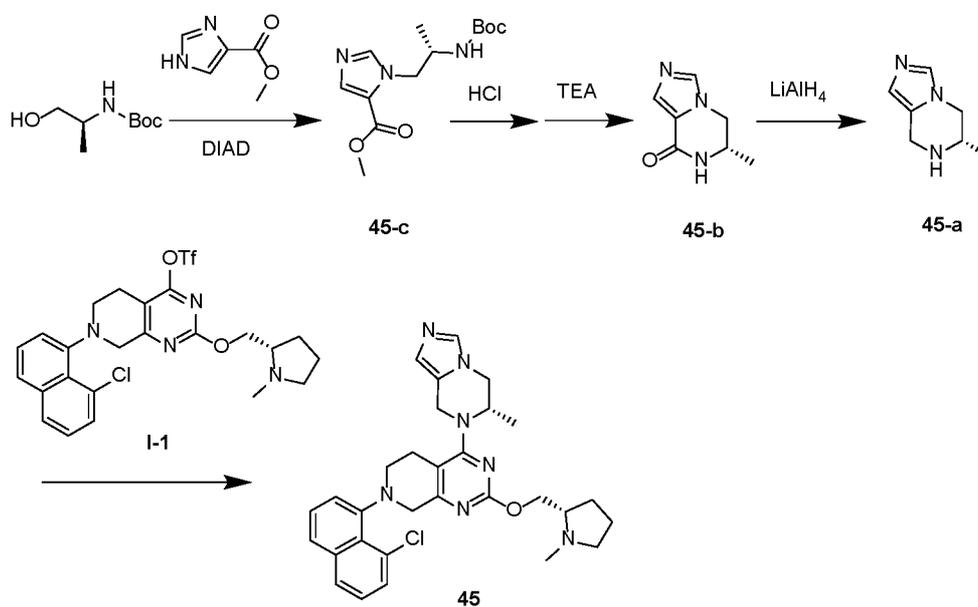
[0789] **44-b** (640 мг, 4,24 ммоль), тетрагидрофуран (40 мл) и 2,5 М LiAlH₄ (3,4 мл, 8,48 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день в охлажденную на бане с ледяной водой реакционную смесь добавляли насыщенный водный сульфат натрия до прекращения образования пузырьков. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат дважды промывали тетрагидрофураном, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в

метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **44-a** (370 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 138,1 (M+H)⁺.

[0790] Синтез соединения **44**

[0791] **I-1** (60 мг, 0,11 ммоль), DMF (2 мл), **44-a** (30 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (89 мкл, 0,54 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали, подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония), лиофилизировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **44** (7 мг, 12%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 544,0 (M+H)⁺.

[0792] Пример 56. Путь синтеза соединения **45**



[0793] Синтез соединения **45-c**

[0794] *трет*-Бутил-(*S*)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (605 мг, 3,45 ммоль), метилимидазол-4-карбоксилат (535 мг, 4,24 ммоль) и трифенилфосфин (1,5 г, 5,76 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу. Смесь дегазировали и продували азотом три раза, затем на бане с сухим льдом добавляли тетрагидрофуран (40 мл) и DIAD (1,13 мл, 5,76 ммоль) по каплям. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/дихлорметан = от 0/100 до 100/0) с получением соединения **45-с** (500 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 284,1 (M+H)⁺.

[0795] Синтез соединения **45-b**

[0796] **45-с** (450 мг, 1,59 ммоль) и хлористоводородную кислоту в метаноле (4 М, 8 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и обрабатывали метанолом. Полученную бесцветную камедь растворяли в метаноле (20 мл), добавляли триэтиламин (2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **45-b** (200 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 152,1 (M+H)⁺.

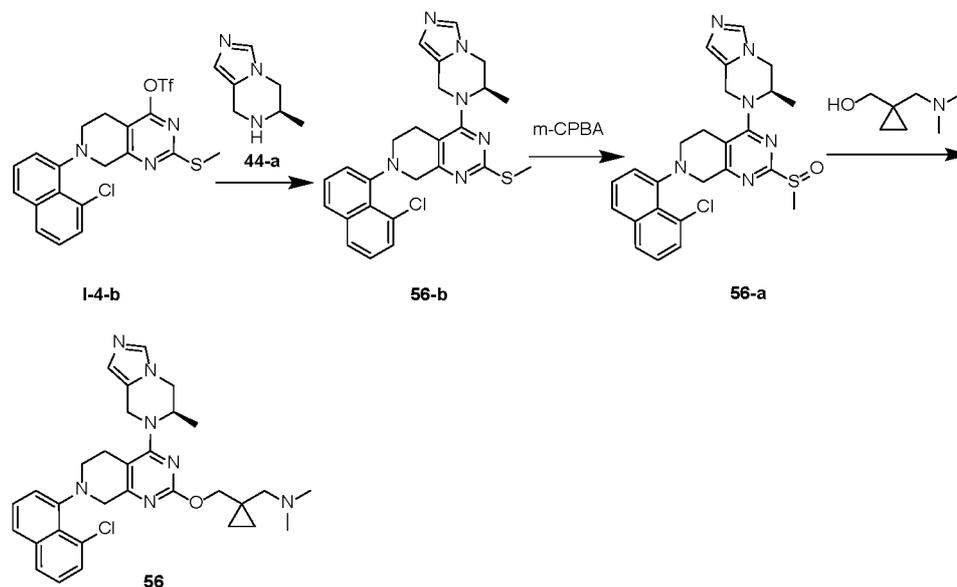
[0797] Синтез соединения **45-a**

[0798] **45-b** (100 мг, 0,66 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл) и 2,5 М LiAlH₄ (0,99 мл, 1,98 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день на бане с ледяной водой в смесь добавляли насыщенный водный сульфат натрия до прекращения образования пузырьков. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дважды промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **45-a** (50 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 138,2 (M+H)⁺.

[0799] Синтез соединения **45**

[0800] **I-1** (60 мг, 0,11 ммоль), DMF (2 мл), **45-a** (20 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали, подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония), лиофилизировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **45** (30 мг, 51%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 544,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,72–7,81 (1H, m), 7,55–7,66 (1H, m), 7,38–7,55 (3H, m), 7,30–7,37 (1H, m), 7,12–7,26 (1H, m), 6,85–6,93 (1H, m), 4,65–5,01 (2H, m), 4,32–4,55 (2H, m), 4,13–4,26 (1H, m), 3,94–4,08 (1H, m), 3,72–3,90 (1H, m), 3,45–3,66 (1H, m), 3,02–3,39 (3H, m), 2,74–3,00 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,45–2,63 (1H, m), 2,26–2,44 (1H, m), 2,02–2,16 (1H, m), 1,59–1,94 (5H, m), 1,29–1,37 (3H, m).

[0801] Пример 57. Путь синтеза соединения 56



[0802] Синтез соединения 56-b

[0803] I-4-b (1300 мг, 2,65 ммоль), 44-a (436 мг, 3,18 ммоль), DIPEA (684 мг, 5,30 ммоль) и DMF (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом и осуществляли реакцию при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду, и твердое вещество осаждалось. Смесь фильтровали и осадок на фильтре выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/2) с получением соединения 56-b (300 мг, 24%). LC-MS (ESI): масса/заряд 477,1 (M+H)⁺.

[0804] Синтез соединения 56-a

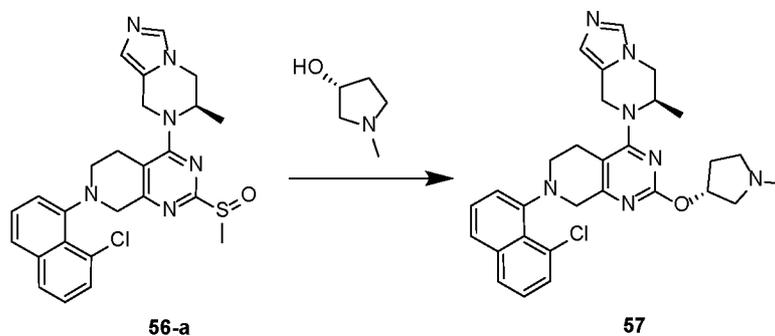
[0805] 56-b (20 мг, 0,04 ммоль) и DCM (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом. Добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (11 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили водным бикарбонатом натрия. Смесь экстрагировали с помощью

DCM и органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **56-а** (30 мг). LC-MS (ESI): масса/заряд 493,1 (M+H)⁺.

[0806] Синтез соединения **56**

[0807] Неочищенный продукт, представляющий собой **56-а** (30 мг, 0,04 ммоль), {1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанол (16 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, FA) с получением соединения **56** (6 мг, 27%). LC-MS (ESI): масса/заряд 558,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (1H, d, J = 7,2 Гц), 7,72–7,64 (2H, m), 7,56–7,47 (2H, m), 7,41–7,43 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 5,6 Гц), 5,20–4,76 (2H, m), 4,58–4,15 (5H, m), 3,85–3,37 (3H, m), 3,27–3,13 (2H, m), 2,86–2,55 (9H, m), 1,39–1,28 (3H, m), 0,82–0,64 (4H, m).

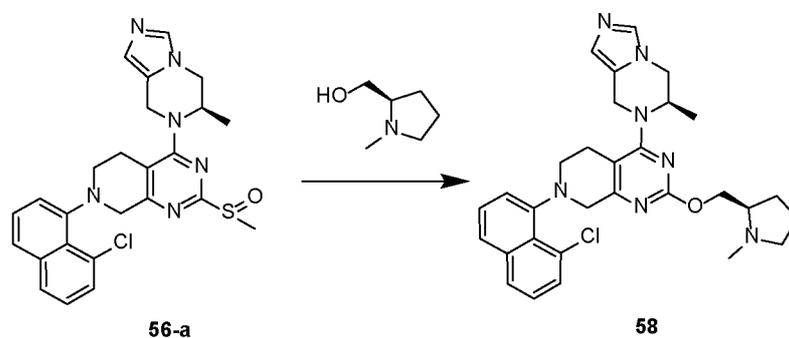
[0808] Пример 58. Путь синтеза соединения **57**



[0809] Синтез соединения **57**

[0810] Неочищенный продукт, представляющий собой **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), (*R*)-(-)-1-метил-3-гидроксипирролидин (12 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом. Добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **57** (11 мг, 52%). LC-MS (ESI): масса/заряд 530,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,85 (1H, d, *J* = 8,0 Гц), 7,71–7,64 (2H, m), 7,56–7,47 (2H, m), 7,41–7,30 (2H, m), 6,90 (1H, s), 5,48–5,37 (1H, m), 4,80–4,73 (2H, m), 4,56–4,10 (3H, m), 3,81–3,37 (3H, m), 3,26–2,68 (7H, m), 2,51–2,41 (4H, m), 2,14–2,07 (1H, m), 1,41–1,28 (3H, m).

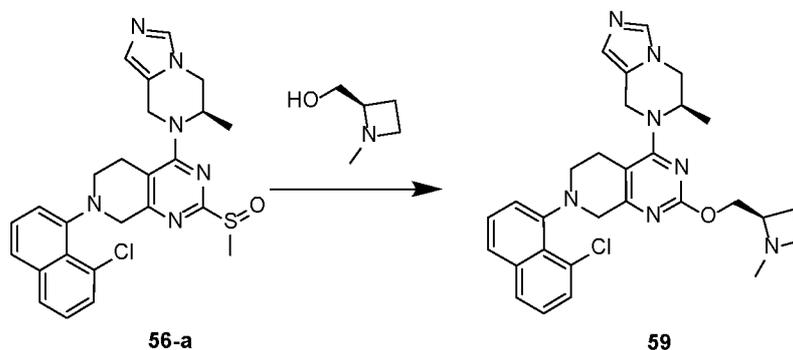
[0811] **Пример 59. Путь синтеза соединения 58**



[0812] Синтез соединения **58**

[0813] **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), *N*-метил-*D*-пролинол (14 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **58** (9 мг, 41%). LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺.

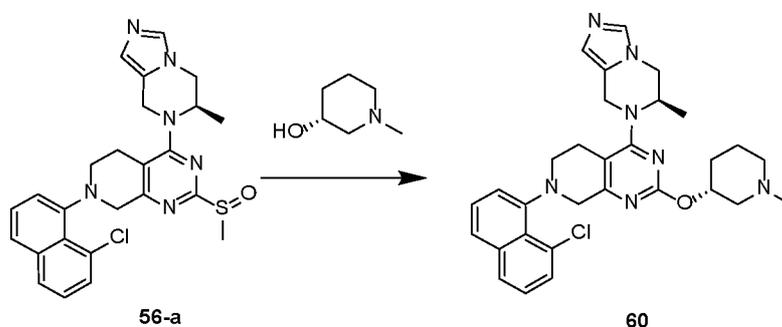
[0814] Пример 60. Путь синтеза соединения 59



[0815] Синтез соединения 59

[0816] Неочищенный продукт, представляющий собой **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), 1-метил-2-азетидинметанол (12 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **59** (11 мг, 51%). LC-MS (ESI): масса/заряд 530,3 (M+H)⁺.

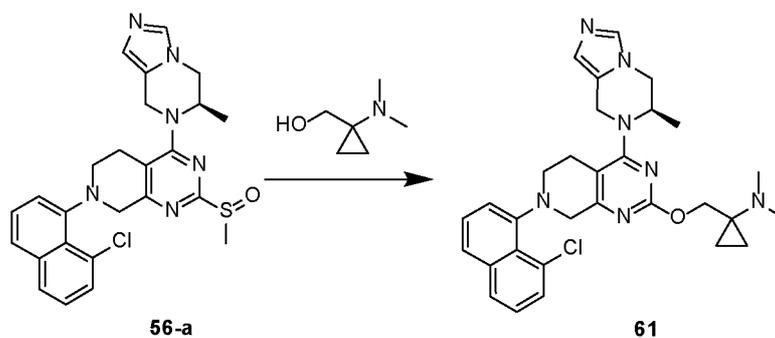
[0817] Пример 61. Путь синтеза соединения 60



[0818] Синтез соединения 60

[0819] **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), (*R*)-1-метил-3-гидроксипиперидин (14 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **60** (12 мг, 55%). LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺.

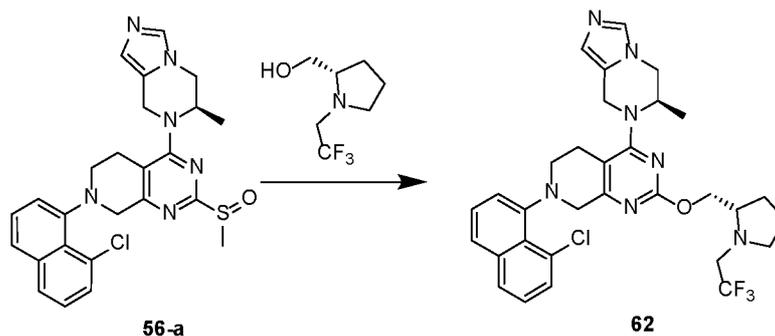
[0820] **Пример 62. Путь синтеза соединения 61**



[0821] **Синтез соединения 61**

[0822] **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), [1-(диметиламино)циклопропил]метанол (14 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **61** (8 мг, 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд 544,3 (M+H)⁺.

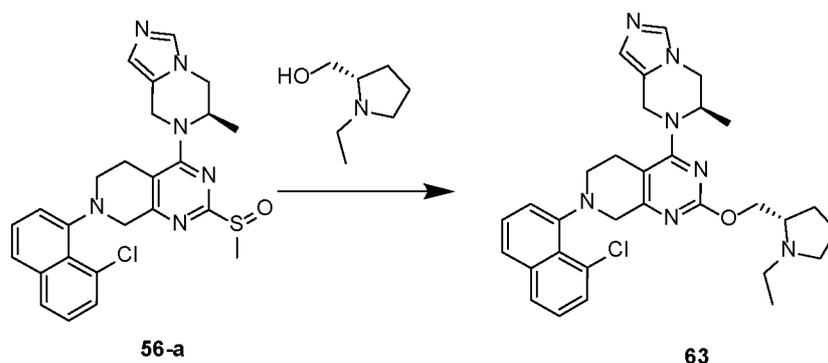
[0823] **Пример 63. Путь синтеза соединения 62**



[0824] Синтез соединения **62**

[0825] **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), *N*-трифторэтил-*L*-пролинол (22 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *tert*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **62** (13 мг, 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд 612,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,84 (1H, d, *J* = 8,4 Гц), 7,76 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,70 (1H, t, *J* = 6,8 Гц), 7,55–7,46 (2H, m), 7,43–7,29 (2H, m), 6,94 (1H, d, *J* = 4,4 Гц), 5,20–4,76 (2H, m), 4,57–4,15 (5H, m), 4,84–3,35 (4H, m), 3,30–3,11 (4H, m), 2,71–2,55 (2H, m), 2,06–1,69 (4H, m), 1,40–1,28 (4H, m).

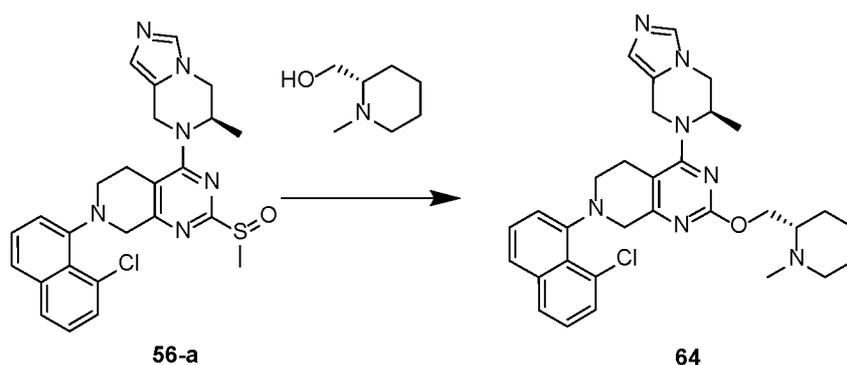
[0826] Пример 64. Путь синтеза соединения **63**



[0827] Синтез соединения **63**

[0828] **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), *N*-этил-L-пролинол (16 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **63** (8 мг, 36%). LC-MS (ESI): масса/заряд 558,3 (M+H)⁺.

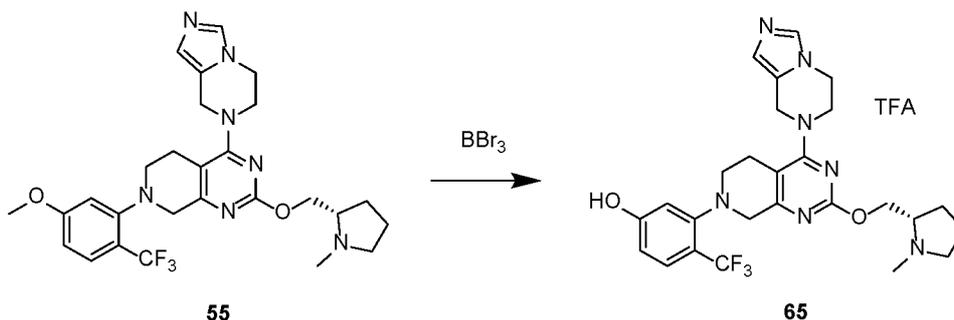
[0829] Пример 65. Путь синтеза соединения **64**



[0830] Синтез соединения **64**

[0831] **56-a** (30 мг, 0,04 ммоль), (2*S*)-*N*-метил-2-пиперидинметанол (12 мг, 0,12 ммоль) и DCM (3 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь дегазировали и продували азотом, добавляли *трет*-бутоксид натрия (12 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC (кислотные условия, муравьиная кислота) с получением соединения **64** (6 мг, 27%). LC-MS (ESI): масса/заряд 558,3 (M+H)⁺.

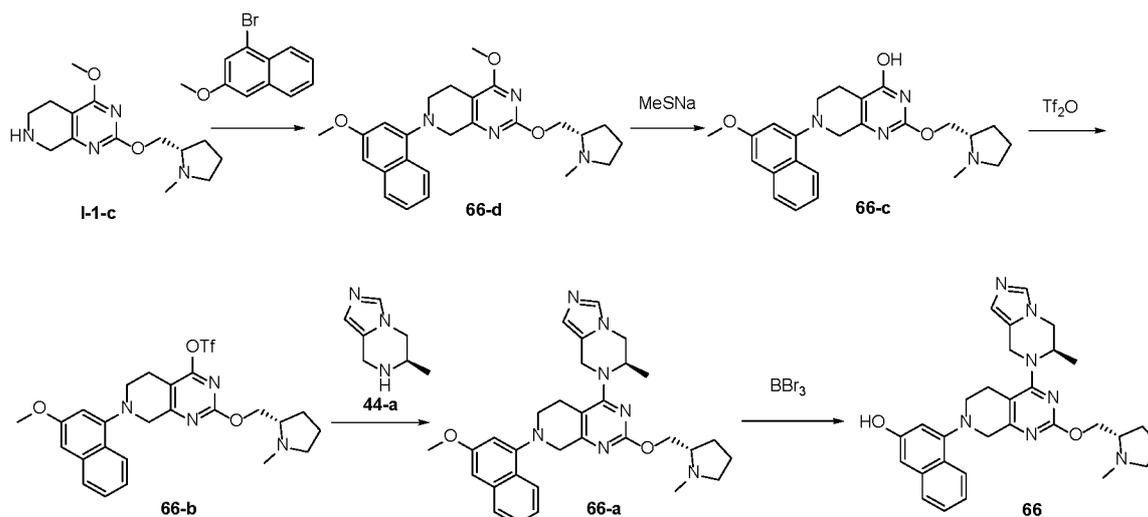
[0832] Пример 66. Путь синтеза соединения 65



[0833] Синтез соединения 65

[0834] **55** (30 мг, 0,055 ммоль), DCM (6 мл) и 17% трибромид бора (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при комнатной температуре. Остаток растворяли в метаноле, подвергали препаративной HPLC (TFA) и лиофилизировали с получением соединения **65** (15,3 мг, 43%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 530,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,92 (1H, d, $J = 1,2$ Гц), 7,51 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,47 (1H, d, $J = 0,8$ Гц), 6,91 (1H, d, $J = 2,4$ Гц), 6,73 (1H, dd, $J = 8,4$ Гц, $J = 2$ Гц), 4,99 (2H, s), 4,76 (1H, dd, $J = 12,4$ Гц, $J = 3,2$ Гц), 4,58 (1H, dd, $J = 12,4$ Гц, $J = 7,2$ Гц), 4,52 (2H, t, $J = 4,8$ Гц), 4,13 (2H, t, $J = 5,6$ Гц), 4,02 (2H, s), 3,93–3,83 (1H, m), 3,79–3,68 (1H, m), 3,27–3,20 (1H, m), 3,17 (2H, t, $J = 5,2$ Гц), 3,07 (3H, s), 2,94 (2H, t, $J = 5,2$ Гц), 2,47–2,32 (1H, m), 2,28–1,95 (3H, m).

[0835] Пример 67. Путь синтеза соединения 66



[0836] Синтез соединения **66-d**

[0837] **I-1-c** (200 мг, 0,72 ммоль), диоксан (30 мл), 1-бром-3-метоксинафталин (255 мг, 1,08 ммоль), карбонат цезия (1,18 г, 3,60 ммоль), RuPhos (67 мг, 0,14 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (66 мг, 0,072 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **66-d** (116 мг, 37%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 435,1 (M+H)⁺.

[0838] Синтез соединения **66-c**

[0839] **66-d** (116 мг, 0,27 ммоль), DMF (3 мл) и тиометоксид натрия (200 мг, 2,86 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию гасили водой. Смесь доводили до pH 6 с помощью 1 M хлористоводородной кислоты и экстрагировали смесью дихлорметан/метанол = 10/1

(30 мл × 4). Органическую фазу концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **66-с** (80 мг, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 421,3 (M+H)⁺.

[0840] Синтез соединения **66-b**

[0841] **66-с** (80 мг, 0,19 ммоль), дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (79 мкл, 0,57 ммоль) добавляли в реакционную колбу. На бане с сухим льдом трифторметансульфоновый ангидрид (48 мкл, 0,29 ммоль) по каплям добавляли в вышеуказанную смесь. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 10/90) с получением соединения **66-b** (84 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 552,8 (M+H)⁺.

[0842] Синтез соединения **66-a**

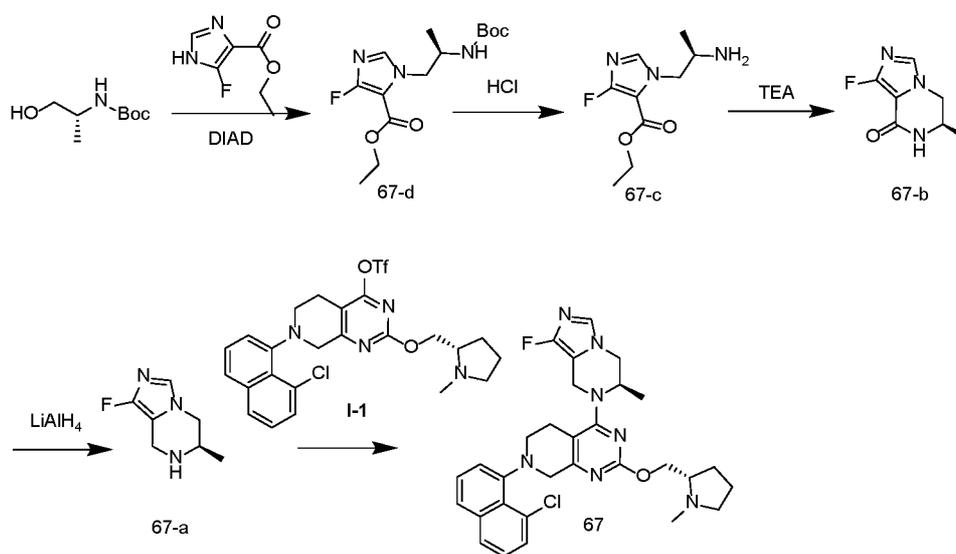
[0843] **66-b** (84 мг, 0,15 ммоль), DMF (6 мл), **44-a** (42 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (125 мкл, 0,76 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2) и промывали солевым раствором (20 мл × 3). Органическую фазу концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100

до 6/94) с получением соединения **66-a** (45 мг, 55%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 540,3 (M+H)⁺.

[0844] Синтез соединения **66**

[0845] **66-a** (45 мг, 0,083 ммоль), DCM (6 мл) и 17% трибромид бора (3 мл) добавляли в реакционную колбу. При комнатной температуре реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 4 часов и концентрировали путем ротационного выпаривания. Остаток растворяли в метаноле, подвергали препаративной HPLC (NH₄HCO₃) и лиофилизировали с получением соединения **66** (4,1 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 526,3 (M+H)⁺.

[0846] **Пример 68. Путь синтеза соединения 67**



[0847] Синтез соединения **67-d**

[0848] *трет*-Бутил-(*R*)-(1-гидроксипропан-2-ил)карбамат (100 мг, 0,57 ммоль), этил-5-фтор-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (99 мг, 0,69 ммоль) и трифенилфосфин (254 мг, 0,97 ммоль) добавляли в трехгорлую колбу. Смесь дегазировали и продували азотом три

раза, затем добавляли тетрагидрофуран (20 мл). На бане с сухим льдом в вышеуказанную смесь по каплям добавляли DIAD (191 мкл, 0,97 ммоль). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 50/50) с получением соединения **67-d** (140 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 316,0 (M+H)⁺.

[0849] Синтез соединения **67-c**

[0850] **67-d** (140 мг, 0,45 ммоль) и 4 М хлористоводородную кислоту в метаноле (10 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **67-c** (неочищенного) в виде бесцветной камеди. LC-MS (ESI): масса/заряд = 215,9 (M+H)⁺.

[0851] Синтез соединения **67-b**

[0852] **67-c** (неочищенное), метанол (10 мл) и триэтиламин (1,5 мл, 10,81 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **67-b** (64 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 170,1 (M+H)⁺.

[0853] Синтез соединения **67-a**

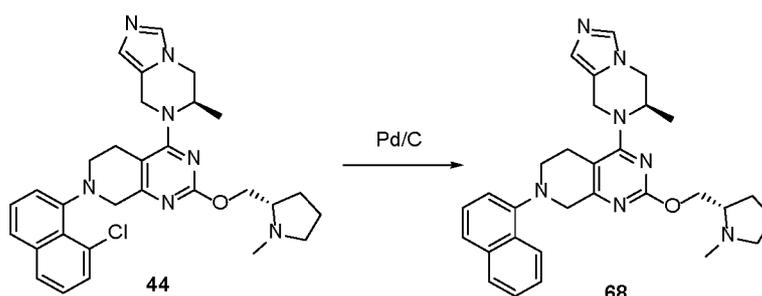
[0854] **67-b** (64 мг, 0,38 ммоль), тетрагидрофуран (15 мл) и 2,5 М алюмотетрагидрат лития в тетрагидрофуране (0,3 мл, 0,76 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный сульфат натрия для гашения реакции. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дважды промывали тетрагидрофураном. Фильтраты объединяли, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **67-a** (14 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 156,0 (M+H)⁺.

[0855] Синтез соединения **67**

[0856] **67-a** (14 мг, 0,090 ммоль), *N*-метилпирролидинон (3 мл), I-1 (50 мг, 0,090 ммоль) и DIPEA (74 мкл, 0,45 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл × 3), концентрировали путем ротационного выпаривания, очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (дихлорметан/аммиак в метаноле = 10/1) с получением соединения **67** (5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 562,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,62 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,55–7,51 (1H, m), 7,49–7,39 (1H, m), 7,34 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,17 (1H,

d, $J = 7,6$ Гц), 7,09 (1H, d, $J = 7,2$ Гц), 4,96–4,44 (1H, m), 4,77–4,58 (2H, m), 4,51–4,26 (3H, m), 4,24–4,15 (1H, m), 4,04–3,90 (1H, m), 3,77 (1H, d, $J = 18$ Гц), 3,66–3,47 (1H, m), 3,39–3,22 (1H, m), 3,16–3,04 (1H, m), 3,00–2,87 (1H, m), 2,81–2,51 (4H, m), 2,27–2,12 (1H, m), 2,09–1,83 (3H, m), 1,41–1,27 (5H, m).

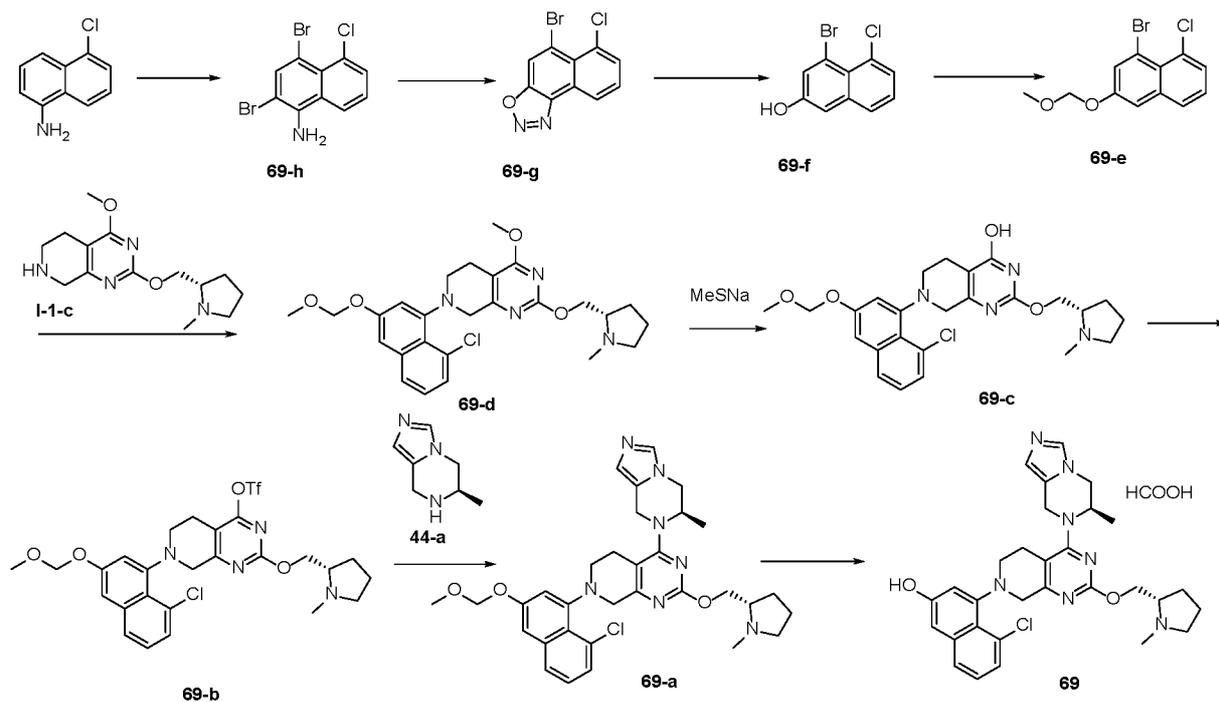
[0857] **Пример 69. Путь синтеза соединения 68**



[0858] Синтез соединения 68

[0859] **44** (30 мг, 0,055 ммоль), метанол (30 мл), триэтиламин (0,5 мл) и 10% Pd/C (50 мг) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь продували водородом три раза и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, фильтровали, подвергали препаративной HPLC (бикарбонат аммония) и лиофилизировали с получением соединения **68** (5,2 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 510,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,27–8,19 (1H, m), 7,90–7,83 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 8$ Гц), 7,56–7,47 (3H, m), 7,43 (1H, t, $J = 8$ Гц), 7,14 (1H, d, $J = 6,8$ Гц), 6,92 (1H, bs), 4,91 (1H, d, $J = 16$ Гц), 4,86–4,77 (1H, m), 4,72–4,54 (2H, m), 4,44–4,16 (4H, m), 4,02 (1H, d, $J = 11,6$ Гц), 3,63–3,49 (1H, m), 3,46–3,29 (1H, m), 3,26–2,92 (3H, m), 2,82–2,60 (4H, m), 2,59–2,41 (1H, m), 2,24–2,10 (1H, m), 2,08–1,97 (1H, m), 1,96–1,83 (2H, m), 1,34 (3H, d, $J = 6,8$ Гц).

[0860] **Пример 70. Путь синтеза соединения 69**

[0861] Синтез соединения **69-h**

[0862] Амино-5-хлорнафталин (10 г, 56,5 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (480 мл) добавляли в реакционную колбу. Бром (6,4 мл, 123,2 ммоль) медленно добавляли в вышеуказанную смесь на бане с ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой, фильтровали и промывали уксусной кислотой. Осадок на фильтре доводили до pH 7 путем добавления 15% водного гидроксида натрия (приблизительно 100 мл), экстрагировали дихлорметаном (300 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **69-h** (12,4 г, 63%) в виде темного твердого вещества, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,94 (1H, s), 7,77 (1H, dd, *J* = 8,4 Гц, 1,2 Гц), 7,65 (1H, dd, *J* = 7,6 Гц, *J* = 1,2 Гц), 7,36 (1H, dd, *J* = 8,4 Гц, 7,6 Гц), 4,65 (2H, brs).

[0863] Синтез соединения **69-g**

[0864] **69-h** (12,4 г, 37,23 ммоль), ледяную уксусную кислоту (236 мл) и пропионовую кислоту (30 мл) добавляли в реакционную колбу. На бане с ледяной водой в вышеуказанную смесь добавляли нитрит натрия (3,85 г, 55,86 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили водой (300 мл) и реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и растворяли в этилацетате. Полученную смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали путем ротационного выпаривания с получением соединения **69-g** (9,2 г, 88%) в виде темного твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 282,7 (M+H)⁺.

[0865] Синтез соединения **69-f**

[0866] **69-g** (9,2 г, 32,62 ммоль), этанол (200 мл) и тетрагидрофуран (100 мл) добавляли в реакционную колбу. Медленно добавляли боргидрид натрия (2,48 г, 65,25 ммоль) на бане с ледяной водой. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили с помощью 10% водного гидросульфата калия. Этанол и тетрагидрофуран удаляли путем ротационного выпаривания, и остаток экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2), высушивали, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 30/70) с получением соединения **69-f** (2,5 г, 30%) в виде темного твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 254,7 (M-H)⁻.

[0867] Синтез соединения **69-e**

[0868] **69-f** (1,5 г, 5,86 ммоль), дихлорметан (50 мл) и DIPEA (2,4 мл, 14,65 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Бром(метокси)метан (0,86 мл, 10,55 ммоль) по каплям добавляли в вышеуказанную смесь на бане с ледяной водой. После добавления реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3), концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **69-e** (1,5 г, 85%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,68 (1H, d, J = 2,4 Гц), 7,65 (1H, dd, J = 8 Гц, J = 0,8 Гц), 7,50 (1H, dd, J = 7,6 Гц, J = 1,2 Гц), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Гц), 7,30 (1H, t, J = 8 Гц), 5,26 (2H, s), 3,51 (3H, s).

[0869] Синтез соединения **69-d**

[0870] **69-e** (3,24 г, 10,8 ммоль), **I-1-c** (2 г, 7,2 ммоль), диоксан (80 мл), карбонат цезия (11,7 г, 36 ммоль), RuPhos (0,67 г, 1,44 ммоль) и Pd₂dba₃ (0,66 г, 0,72 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **69-d** (2,1 г, 47%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 499,2 (M+H)⁺.

[0871] Синтез соединения **69-c**

[0872] **69-d** (2,1 г, 4,22 ммоль), DMF (20 мл) и тиометоксид натрия (1,5 г, 21,08 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, затем реакцию гасили водой. Смесь доводили до pH 6 с помощью 1 M хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 5). Органическую фазу высушивали и этилацетат и DMF удаляли. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения **69-с** (1,5 г, 73%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 485,1 (M+H)⁺.

[0873] Синтез соединения **69-b**

[0874] **69-с** (500 мг, 1,03 ммоль), дихлорметан (50 мл) и триэтиламин (430 мкл, 3,09 ммоль) добавляли в реакционную колбу. На бане с сухим льдом в смесь по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (260 мкл, 1,55 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 3/97) с получением соединения **69-b** (550 мг, 86%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 617,1 (M+H)⁺.

[0875] Синтез соединения **69-a**

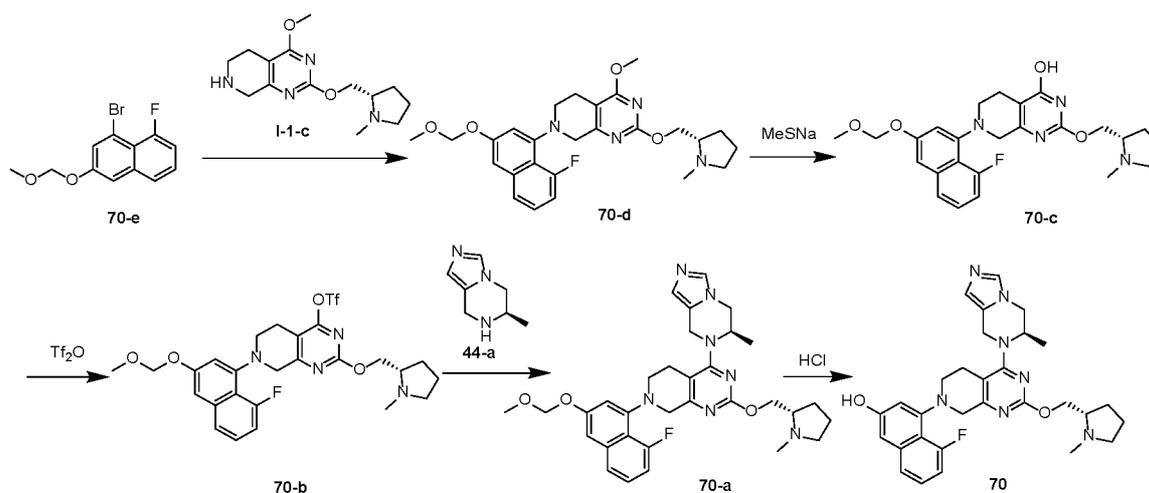
[0876] **69-b** (550 мг, 0,89 ммоль), DMF (8 мл), **44-a** (159 мг, 1,16 ммоль) и DIPEA (736 мкл, 4,46 ммоль) добавляли в реакционную колбу. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали солевым раствором (30 мл × 3). Органическую фазу концентрировали путем

ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан = от 0/100 до 7/93) с получением соединения **69-а** (217 мг, 40%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 603,8 (M+H)⁺.

[0877] Синтез соединения **69**

[0878] **69-а** (20 мг, 0,033 ммоль) и ацетонитрил (2 мл) добавляли в реакционную колбу. В вышеуказанную смесь на бане с ледяной водой добавляли 4 М раствор гидрохлорида (2 мл) в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 минут, затем реакцию гасили с помощью 7 М аммиака в метаноле (3 мл). Смесь концентрировали путем ротационного выпаривания. Добавляли 2 мл метанола. Смесь фильтровали, подвергали препаративной HPLC (муравьиная кислота) и лиофилизировали с получением соединения **69** (5,3 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 560,3 (M+H)⁺.

[0879] Пример 71. Путь синтеза соединения **70**



[0880] Синтез соединения **70-e**

[0881] **70-e** синтезировали со ссылкой на способ, описанный в патенте № WO 2021041671A1.

[0882] Синтез соединения **70-d**

[0883] Соединение **I-1-c** (1,40 г, 4,92 ммоль), **70-e** (1,60 г, 5,76 ммоль), RuPhos (0,36 г, 0,77 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,36 г, 0,63 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,60 г, 17,23 ммоль) добавляли в толуол (100 мл). Смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали этилацетатом (100 мл × 3). Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения **70-d** (1,79 г, 76%). LC-MS (ESI): масса/заряд 483,3 (M+H)⁺.

[0884] Синтез соединения **70-c**

[0885] Соединение **70-d** (1,75 г, 3,63 ммоль) и тиометоксид натрия (1,27 г, 18,15 ммоль) добавляли в DMF (20 мл). Смесь нагревали до 60°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 2 часов. Воду (120 мл) и разбавленную хлористоводородную кислоту (6,80 мл, 3,40 ммоль) добавляли в реакционную смесь для гашения реакции и смесь фильтровали. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/10) с получением соединения **70-c** (1,4 г, 88%). LC-MS (ESI): масса/заряд 469,2 (M+H)⁺.

[0886] Синтез соединения **70-b**

[0887] **70-c** (0,33 г, 0,70 ммоль) и триэтиламин (0,21 г, 2,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (25 мл) и температуру снижали до -40°C в атмосфере азота. В

вышеуказанную смесь медленно по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,36 г, 1,27 ммоль). После добавления смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия (40 мл), добавляли дихлорметан (40 мл \times 2) для экстракции, и органическую фазу концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/10) с получением соединения **70-b** (0,38 г, 91%). LC-MS (ESI): масса/заряд 600,7 (M+H)⁺.

[0888] Синтез соединения **70-a**

[0889] В реакционную колбу добавляли **70-b** (380 мг, 0,63 ммоль), **44-a** (112 мг, 0,82 ммоль), DMAC (5 мл) и DIPEA (245 мг, 1,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали от комнатной температуры до 100°C и перемешивали в течение 1,5 часа. Добавляли ледяную воду (100 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали дихлорметаном (40 мл \times 2), концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = 1/20) с получением соединения **70-a** (80 мг, 22%). LC-MS (ESI): масса/заряд 588,3 (M+H)⁺.

[0890] Синтез соединения **70**

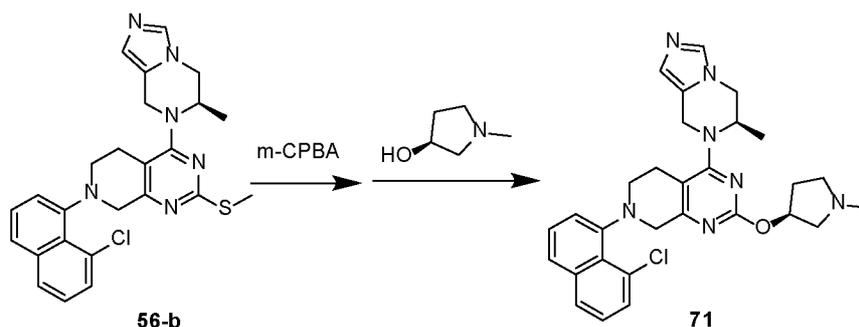
[0891] **70-a** (20 мг, 0,03 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл). Смесь охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, медленно добавляли по каплям раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали, подвергали препаративной HPLC и лиофилизировали с получением соединения **70** (5 мг, 27%, муравьиная кислота). LC-MS (ESI): масса/заряд 544,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,48 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,44 (1H, d, $J = 8,4$ Гц), 7,25–7,36 (1H, m), 6,83–6,97 (3H, m), 6,80 (1H, s), 4,68–4,80 (2H,

m), 4,33–4,66 (2H, m), 3,90–4,36 (4H, m), 3,55–3,78 (3H, m), 3,33–3,52 (1H, m), 2,56–3,32 (7H, m), 2,28–2,42 (1H, m), 1,91–2,22 (3H, m), 1,23–1,49 (3H, m).

[0892] Способы синтеза подобных соединений

Соединение	Структура	Способ синтеза
70A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 70, при этом соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
70B		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 70, при этом <i>N</i> -метил- <i>D</i> -пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
70C		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 70, при этом (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
70D		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 70, при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.

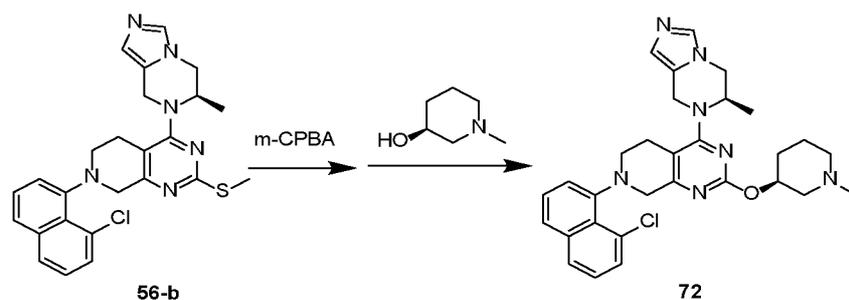
[0893] Пример 72. Путь синтеза соединения 71



[0894] Синтез соединения 71

[0895] Соединение **56-b** (20 мг, 0,042 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). После дегазации и продувания азотом три раза, к смеси добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (8,39 мг, 0,083 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Сульфат натрия удаляли посредством фильтрования. Полученную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли дихлорметан (6 мл) и (*S*)-(+)-1-метил-3-гидроксипирролидин (8 мг, 0,08 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, к смеси добавляли *трет*-бутоксид натрия (8 мг, 0,08 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (муравьиная кислота) с получением соединения **71** (5 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 530,3 (M+H)⁺.

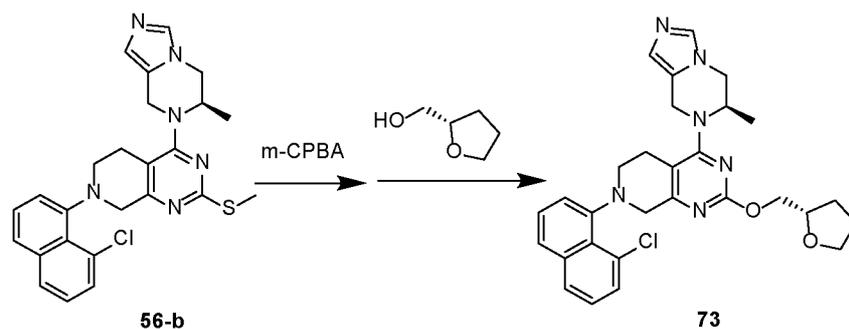
[0896] Пример 73. Путь синтеза соединения 72



[0897] Синтез соединения 72

[0898] Соединение **56-b** (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). После дегазации и продувания азотом три раза, к реакционной смеси добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (17 мг, 0,08 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Высушивающее средство удаляли посредством фильтрования. Полученную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли дихлорметан (6 мл) и (*S*)-1-метил-3-гидроксипиперидин (10 мг, 0,08 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, к реакционной смеси добавляли *трет*-бутоксид натрия (8 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (муравьиная кислота) с получением соединения **72** (5 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 544,2 (M+H)⁺.

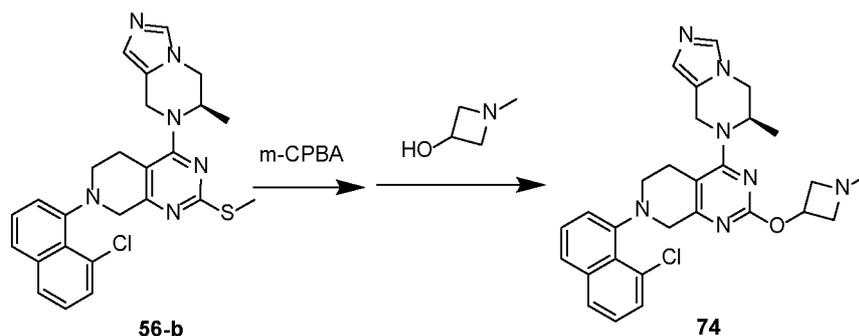
[0899] Пример 74. Путь синтеза соединения 73



[0900] Синтез соединения 73

[0901] Соединение **56-b** (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). После дегазации и продувания азотом три раза, к реакционной смеси добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (17 мг, 0,08 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Высушивающее средство удаляли посредством фильтрования. Полученную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли дихлорметан (6 мл) и (*S*)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (8 мг, 0,08 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, к реакционной смеси добавляли *трет*-бутоксид натрия (8 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (муравьиная кислота) с получением соединения **73** (8 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 531,2 (M+H)⁺.

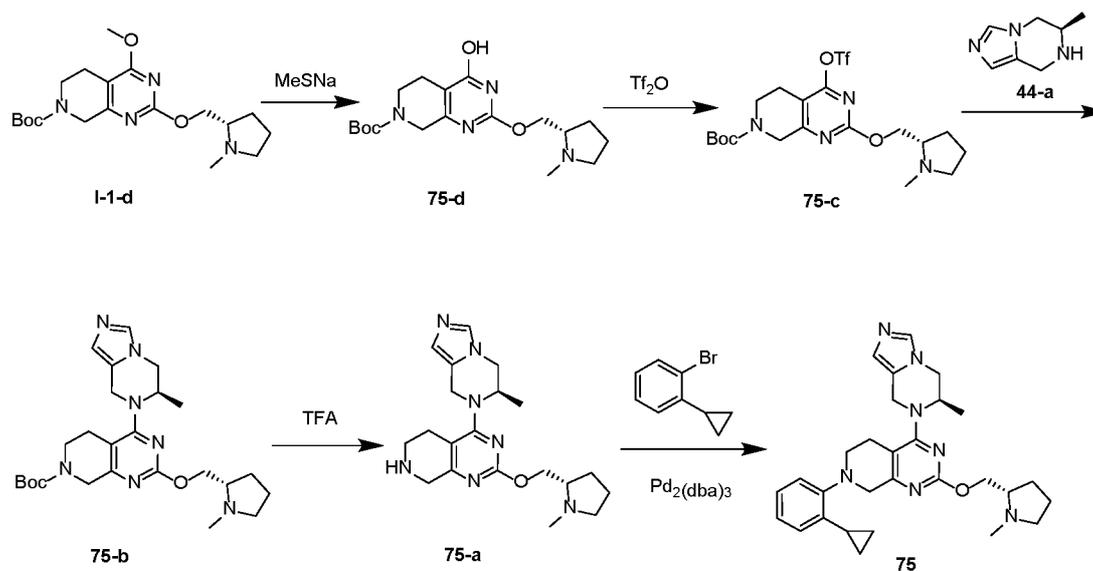
[0902] Пример 75. Путь синтеза соединения 74



[0903] Синтез соединения 74

[0904] Соединение **56-b** (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). После дегазации и продувания азотом три раза, к реакционной смеси добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (17 мг, 0,08 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Сульфат натрия удаляли посредством фильтрования. Полученную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли дихлорметан (6 мл) и 1-метил-3-гидроксиазетидин (7 мг, 0,08 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, к реакционной смеси добавляли *трет*-бутоксид натрия (7,97 мг, 0,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC (муравьиная кислота) с получением соединения **74** (8 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 516,2 (M+H)⁺.

[0905] Пример 76. Путь синтеза соединения 75

[0906] Синтез соединения **75-d**

[0907] В атмосфере азота соединение **I-1-d** (200 мг, 0,53 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и к раствору добавляли тиометоксид натрия (148 мг, 2,11 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 часов. По завершении реакционную смесь нейтрализовали разбавленной хлористоводородной кислотой до приблизительно pH 7. Осажденное твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и высушивали с получением соединения **75-d** (150 мг, 78%) в виде грязно-желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 365,2 (M+H)⁺.

[0908] Синтез соединения **75-c**

[0909] Соединение **75-d** (150 мг, 0,41 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) при комнатной температуре и последовательно добавляли DIPEA (0,34 мл, 2,06 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (0,17 мл, 1,03 ммоль) на баню с ледяной водой в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов на бане с ледяной водой, и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу отделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном.

Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением соединения **75-с** (200 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 497,1 (M+H)⁺.

[0910] Синтез соединения **75-b**

[0911] Соединение **75-с** (200 мг, 0,40 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) при комнатной температуре с последующим последовательным добавлением DIPEA (0,33 мл, 2,01 ммоль) и **44-a** (72 мг, 0,52 ммоль). После добавления реакционную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) с последующей экстракцией этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением соединения **75-b** (80 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 484,3 (M+H)⁺.

[0912] Синтез соединения **75-a**

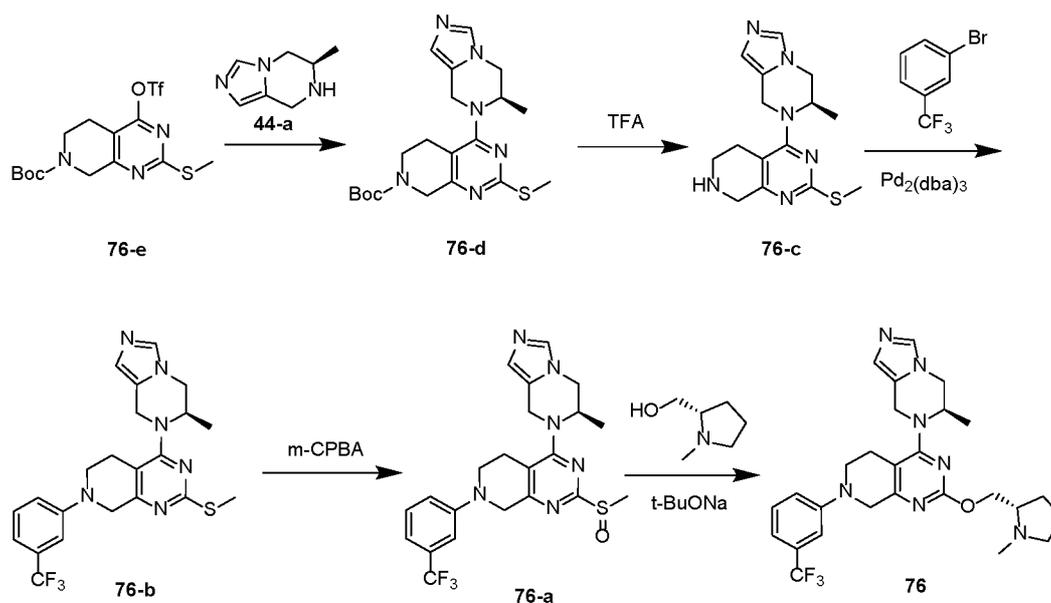
[0913] К раствору **75-b** (80 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении смесь концентрировали, осторожно нейтрализовали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до pH > 7 на бане с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали с получением продукта **75-а** (40 мг, 80%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 384,3 (M+H)⁺.

[0914] Синтез соединения **75**

[0915] В реакционную колбу добавляли **75-а** (40 мг, 0,10 ммоль), 1-бром-2-циклопропилбензол (29 мг, 0,15 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (10 мг, 0,02 ммоль), карбонат цезия (102 мг, 0,31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01 ммоль) и толуол (10 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. По завершении смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением соединения **75** (10 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 499,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,47 (1H, s), 7,02–7,16 (3H, m), 6,90 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,6 Гц), 4,84 (1H, d, J = 16,4 Гц), 4,71–4,79 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 15,6 Гц), 4,41–4,53 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 12,0, 4,4 Гц), 4,26 (1H, d, J = 18,0 Гц), 4,14–4,23 (1H, m), 4,07 (1H, d, J = 18,0 Гц), 4,00 (1H, d, J = 11,6 Гц), 3,44–3,51 (1H, m), 3,06–3,28 (2H, m), 2,89–3,00 (1H, m), 2,72–2,86 (1H, m), 2,61–2,73 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,28–2,43 (2H, m), 2,06–2,15 (1H, m), 1,76–1,85 (3H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Гц), 0,99–1,06 (2H, m), 0,72–0,80 (2H, m).

[0916] Пример 77. Путь синтеза соединения **76**

[0917] Синтез соединения **76-d**

[0918] Соединение **76-e** (1,00 г, 2,33 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) при комнатной температуре с последующим последовательным добавлением DIPEA (1,15 мл, 6,99 ммоль) и **44-a** (415 мг, 3,03 ммоль). После добавления реакцию смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) с последующим экстракцией этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением соединения **76-d** (400 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 417,0 (M+H)⁺.

[0919] Синтез соединения **76-c**

[0920] К раствору **76-d** (400 мг, 0,96 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. По завершении реакционную смесь

концентрировали, осторожно нейтрализовали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия до $\text{pH} > 7$ на бане с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта **76-c** (250 мг, 82%) в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд 317,2 (M+H)⁺.

[0921] Синтез соединения **76-b**

[0922] В реакционную колбу добавляли **76-c** (250 мг, 0,79 ммоль), *m*-бромтрифтортолуол (249 мг, 1,11 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил (74 мг, 0,16 ммоль), карбонат цезия (773 мг, 2,37 ммоль), Pd₂(dba)₃ (72,4 мг, 0,08 ммоль) и толуол (15 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и реакцию осуществляли при 100°C в течение ночи. По завершении смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0% до 10%) с получением соединения **76-b** (30 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 461,1 (M+H)⁺.

[0923] Синтез соединения **76-a**

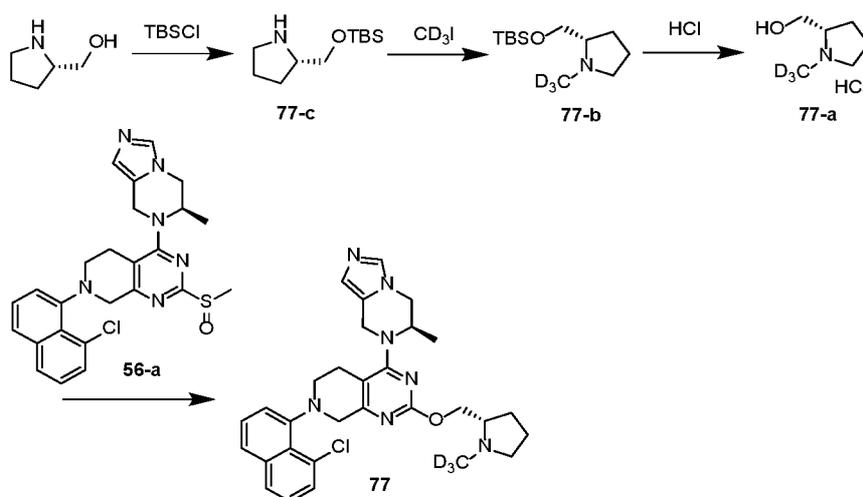
[0924] Соединение **76-b** (30 мг, 0,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) на бане с ледяной водой, затем добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (16 мг, 0,08 ммоль) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. По завершении в смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия для нейтрализации. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной

флэш-хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан/метанол = от 0 до 10/1) с получением **76-a** (15 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 477,1 (M+H)⁺.

[0925] Синтез соединения **76**

[0926] К раствору **76-a** (15 мг, 0,03 ммоль) и *N*-метил-L-пролинола (7,3 мг, 0,06 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой добавляли *tert*-бутоксид натрия (6 мг, 0,06 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение 10 минут. По завершении смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали путем ротационного выпаривания с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **76** (1,5 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 528,3 (M+H)⁺.

[0927] Пример **78**. Путь синтеза соединения **77**



[0928] Синтез соединения **77-c**

[0929] (*S*)-2-Гидроксиметилпирролидин (5 г, 49,45 ммоль) растворяли в 80 мл THF. Смесь охлаждали до 0°C и последовательно добавляли диэтиловый эфир (80 мл), триэтиламин (9,15 мл, 65,77 ммоль) и TBSCl (9,7 г, 64,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, и нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили 50% раствором карбоната калия (80 мл). Смесь экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата. Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К полученному твердому веществу добавляли DCM (100 мл). Смесь промывали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл × 3) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 10:1) с получением соединения **77-c** (5,88 г, 55%) в виде бледно-желтого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 216,2 [M+H]⁺.

[0930] Синтез соединения **77-b**

[0931] Соединение **77-c** (4,8 г, 22,28 ммоль) растворяли в 120 мл THF и охлаждали до 0°C, добавляли NaN (60%, 1,07 г, 26,76 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем медленно добавляли по каплям раствор CD₃I (1,67 мл, 26,76 ммоль) в THF (10 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. При 0°C добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (100 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH = 10:1) с получением соединения **77-b** (2,8 г, 54%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 233,3 [M+H]⁺.

[0932] Синтез соединения **77-a**

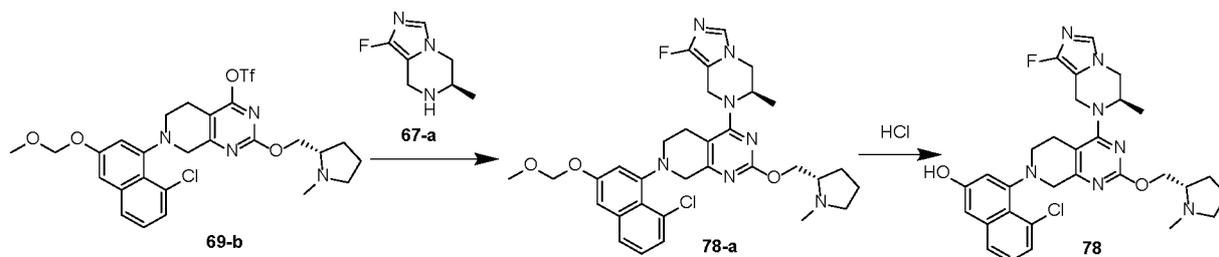
[0933] Соединение **77-b** (200 мг, 0,86 ммоль) растворяли в 1 мл метанола при комнатной температуре, затем добавляли раствор хлороводорода в метаноле (4 М, 10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, представляющего собой соединение **77-a**, в виде коричневого масла. LC-MS (ESI): масса/заряд = 119,3 [M+1]⁺.

[0934] Синтез соединения **77**

[0935] Соединение **77-a** (100 мг, неочищенное) суспендировали в 5 мл толуола при комнатной температуре, добавляли *трет*-бутоксид натрия (115 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Соединение **56-a** (30 мг, 0,055 ммоль) растворяли в 5 мл толуола и добавляли к вышеуказанной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакцию гасили с помощью 20 мл воды. Добавляли этилацетат (50 мл × 2) для экстракции. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **77** (12,5 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 547,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) : δ 8,53 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=6,8 Гц), 7,74–7,59 (2H, m), 7,58–7,44 (2H, m), 7,72–7,21 (2H, m), 6,88 (1H, s), 4,68–4,29 (4H, m), 4,26–4,09 (2H, m), 3,87–3,35 (5H, m),

3,24–3,07 (2H, m), 3,03–2,82 (1H, m), 2,77–2,63 (1H, m), 2,37–1,80 (5H, m), 1,45–1,17 (3H, m).

[0936] **Пример 79. Путь синтеза соединения 78**



[0937] **Синтез соединения 78-a**

[0938] В реакционную колбу добавляли **69-b** (160 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (112 мг, 0,87 ммоль), **67-a** (59 мг, 0,38 ммоль) и DMSO (2 мл). Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь добавляли к 10 мл солевого раствора и твердое вещество осаждалось. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения **78-a** (70 мг, 43%). LC-MS (ESI): масса/заряд 623,1 (M+H)⁺.

[0939] **Синтез соединения 78**

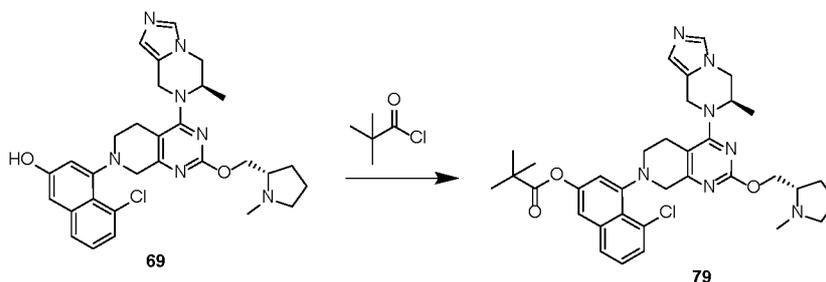
[0940] В реакционную колбу добавляли **78-a** (70 мг, 0,11 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). Смесь дегазировали, и продували азотом, и охлаждали до 0°C, добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Реакцию гасили аммиаком в метаноле, и реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания, и остаток очищали с помощью

препаративной HPLC с получением соединения **78** (9 мг, 14%). LC-MS (ESI): масса/заряд 578,3 (M+H)⁺.

[0941] Способы синтеза подобных соединений

Соединение	Структура	Способ синтеза
78A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 78 , при этом <i>N</i> -метил-D-пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил-L-пролинола.
78B		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 78 , при этом (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил-L-пролинола.
78C		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 78 , при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил-L-пролинола.

[0942] Пример 80. Путь синтеза соединения **79**

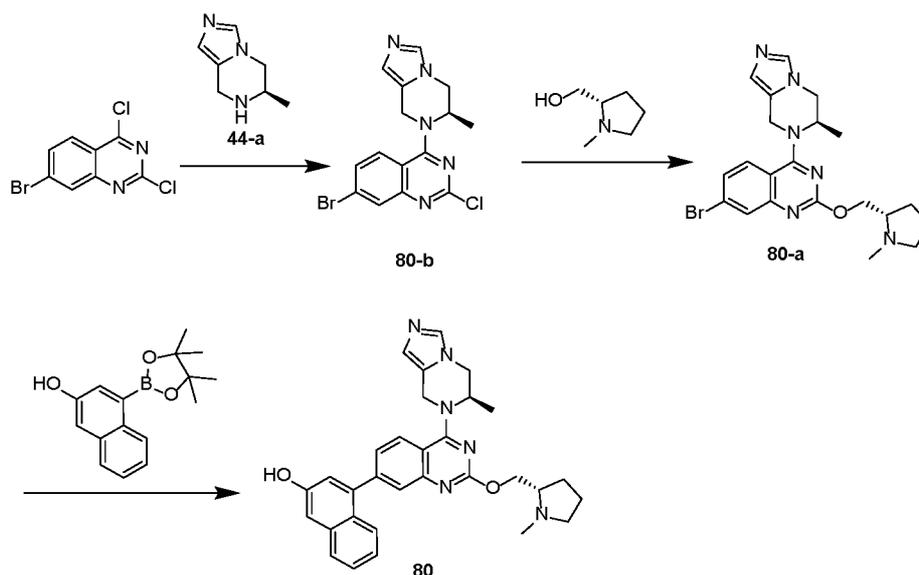


[0943] Синтез соединения **79**

[0944] В реакционную колбу, содержащую **69** (26 мг, 0,046 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (3 мл) и триэтиламин (100 мг, 1,00 ммоль) соответственно и после

перемешивания в течение 10 мин. при комнатной температуре в смесь медленно добавляли пивалоилхлорид (8,3 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и получали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **79** (12 мг, 40%). LC-MS (ESI): масса/заряд 644,0 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,79 (1H, d, J = 8,4 Гц), 7,63 (1H, d, J = 10,0 Гц), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Гц), 7,35–7,49 (2H, m), 6,80–7,10 (2H, m), 4,310–4,60 (5H, m), 3,3–3,93 (2H, m), 3,08–3,28 (3H, m), 2,60–2,76 (2H, m), 2,47 (3H, d, J = 10,8 Гц), 2,30–2,43 (1H, m), 2,00–2,14 (1H, m), 1,50–1,94 (3H, m), 1,18–1,41 (14H, m), 0,80–0,94 (1H, m).

[0945] **Пример 81. Путь синтеза соединения 80**



[0946] Синтез соединения **80-b**

[0947] В реакционную колбу добавляли 2,4-дихлор-7-бромхинолазин (300 мг, 1,08 ммоль), **44-a** (178 мг, 1,30 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (279 мг, 2,16 ммоль) и DMF (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении в реакционную смесь добавляли воду и твердое вещество осаждалось, перемешивали в

течение 10 мин., фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением соединения **80-b** (260 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 378,0 (M+H)⁺.

[0948] Синтез соединения **80-a**

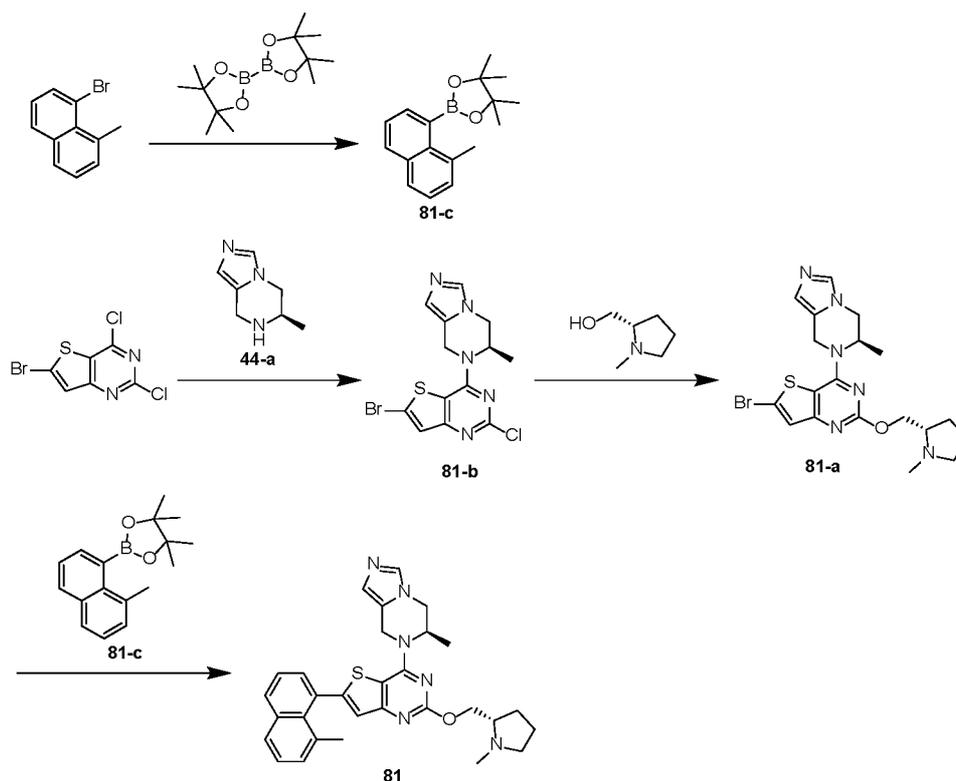
[0949] *N*-Метил-L-пролинол (159 мг, 1,38 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (132 мг, 1,38 ммоль) медленно добавляли к раствору **80-b** (260 мг, 0,69 ммоль) в толуоле (10 мл) на бане с ледяной водой. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: (дихлорметан : метанол = 10:1) и дихлорметан, 0–100%) с получением соединения **80-a** (180 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 457,1 (M+H)⁺.

[0950] Синтез соединения **80**

[0951] В реакционной колбе объединяли **80-A** (75 мг, 0,164 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (44 мг, 0,164 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (19 мг, 0,0164 ммоль), карбонат цезия (107 мг, 0,328 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и воду (4 мл). Смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали путем ротационного выпаривания, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали

путем ротационного выпаривания и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: (дихлорметан:метанол = 10:1)/дихлорметан, 0–100%) и препаративной HPLC с получением соединения **80** (26 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 521,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,68 (t, *J* = 9,6 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,39–7,34 (m, 3H), 7,27–7,24 (m, 2H), 7,20–7,15 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 16,4 Гц, 1H), 5,14–5,07 (m, 1H), 4,96 (d, *J* = 16 Гц, 1H), 4,57 (dd, *J* = 11,2 Гц, 5,2 Гц, 1H), 4,33 (dd, *J* = 10,8 Гц, 5,2 Гц, 2H), 3,93 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,25–3,19 (m, 1H), 2,84–2,78 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41–2,33 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,99–1,80 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0952] **Пример 82. Путь синтеза соединения 81**



[0953] **Синтез соединения 81-с**

[0954] В реакционную колбу добавляли 1-бром-8-метилнафталин (1 г, 4,52 ммоль), пинаколовый сложный эфир дибороновой кислоты (1,26 г, 4,98 ммоль), дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (165 мг, 0,226 ммоль), ацетат калия (886 мг, 9,04 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл) соответственно. Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли путем ротационного выпаривания, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, удаляли растворитель путем ротационного выпаривания и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир, 0–1%) с получением соединения **81-с** (755 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 269,1 (M+H)⁺.

[0955] Синтез соединения **81-b**

[0956] В реакционную колбу добавляли 6-бром-2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидин (300 мг, 1,06 ммоль), **44-a** (174 мг, 1,27 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (274 мг, 2,12 ммоль) и DMF (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении в реакционную смесь добавляли воду и твердое вещество осаждалось, перемешивали в течение 10 мин., фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением соединения **81-b** (200 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 384,0 (M+H)⁺.

[0957] Синтез соединения **81-a**

[0958] Гидрид натрия (60% в масле, 42 мг, 1,04 ммоль) медленно добавляли к раствору *N*-метил-*L*-пролинола (120 мг, 1,04 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) на бане с ледяной

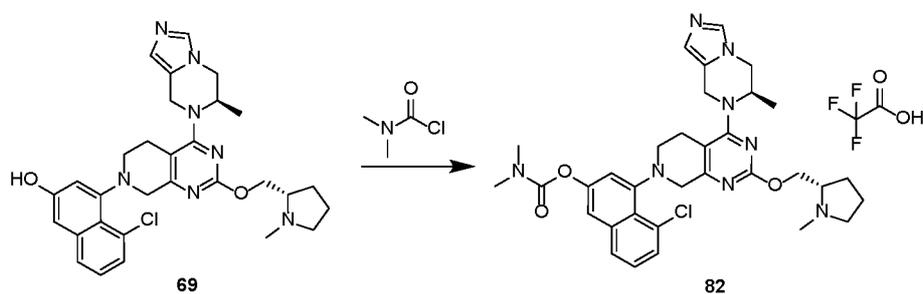
водой. После добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли **81-b** (200 мг, 0,52 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с удалением растворителя путем ротационного выпаривания, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, растворитель удаляли путем ротационного выпаривания и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 10:1/дихлорметан, 0–100%) с получением соединения **81-a** (120 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 463,1 (M+H)⁺.

[0959] Синтез соединения **81**

[0960] В реакционную колбу добавляли **81-a** (120 мг, 0,26 ммоль), **81-c** (83 мг, 0,31 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (30 мг, 0,026 ммоль), карбонат цезия (170 мг, 0,52 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл) и воду (3 мл). Смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали с удалением растворителя путем ротационного выпаривания, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: дихлорметан:метанол = 10:1/дихлорметан, 0–100%) и препаративной HPLC с получением соединения **81** (16 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 525,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (dd, J = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,81

(d, $J = 8$ Гц, 1H), 7,56–7,52 (m, 2H), 7,50–7,42 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,54–5,41 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,52 (dd, $J = 10,8, 5,2$ Гц, 1H), 4,33–4,28 (m, 2H), 4,12 (dd, $J = 12,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,19–3,12 (m, 1H), 2,82–2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34–2,30 (m, 1H), 2,14–2,10 (m, 1H), 1,91–1,78 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

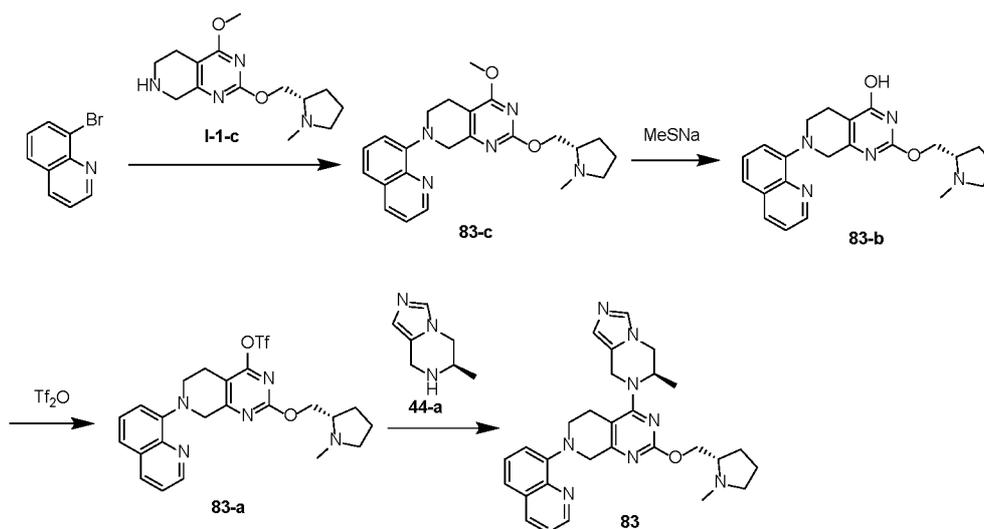
[0961] **Пример 83. Путь синтеза соединения 82**



[0962] Синтез соединения **82**

[0963] В реакционную колбу, содержащую **69** (26 мг, 0,046 ммоль), добавляли DMF (5 мл) и карбонат калия (70 мг, 0,50 ммоль) соответственно и после перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин. в реакционную смесь медленно добавляли диметилкарбамоилхлорид (16 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часа. Фильтровали, соединение **82** (3 мг, 10%) получали с помощью препаративной HPLC (подвижная фаза, содержащая трифторуксусную кислоту). LC-MS (ESI): масса/заряд 631,0 (M+H)⁺.

[0964] **Пример 84. Путь синтеза соединения 83**



[0965] Синтез соединения **83-с**

[0966] В реакционную колбу добавляли 8-бромхинолин (372 мг, 1,80 ммоль), **I-1-с** (500 мг, 1,80 ммоль), диоксан (50 мл), карбонат цезия (2,93 г, 9,00 ммоль), RuPhos (168 мг, 0,36 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (165 мг, 0,18 ммоль). После добавления смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан от 0/100 до 10/90) с получением соединения **83-с** (273 мг, 37%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 406,2 (M+H)⁺.

[0967] Синтез соединения **83-в**

[0968] В реакционную колбу добавляли **83-с** (273 мг, 0,67 ммоль), DMF (5 мл) и тиометоксид натрия (236 мг, 3,37 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. в защитной атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой, доводили pH до 7–8 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты, экстрагировали этилацетатом (40 мл * 10), органическую фазу высушивали над

безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали с удалением этилацетата и DMF и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак в метаноле/дихлорметан от 0/100 до 10/90) с получением соединения **83-b** (116 мг, 44%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 392,2 (M+H)⁺.

[0969] Синтез соединения **83-a**

[0970] В реакционную колбу добавляли **83-b** (116 мг, 0,3 ммоль), дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (124 мкл, 0,9 ммоль). В смесь добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (75 мкл, 0,45 ммоль) при охлаждении сухим льдом. После добавления реакционную смесь перемешивали, охлаждая сухим льдом, в течение 30 мин., гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (50 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан от 0/100 до 7/93) с получением соединения **83-a** (84 мг, 54%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 524,1 (M+H)⁺.

[0971] Синтез соединения **83**

[0972] В реакционную колбу добавляли **83-a** (84 мг, 0,16 ммоль), DMSO (5 мл), **44-a** (66 мг, 0,48 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в защитной атмосфере азота. На следующий день реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл * 3), концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и остаток

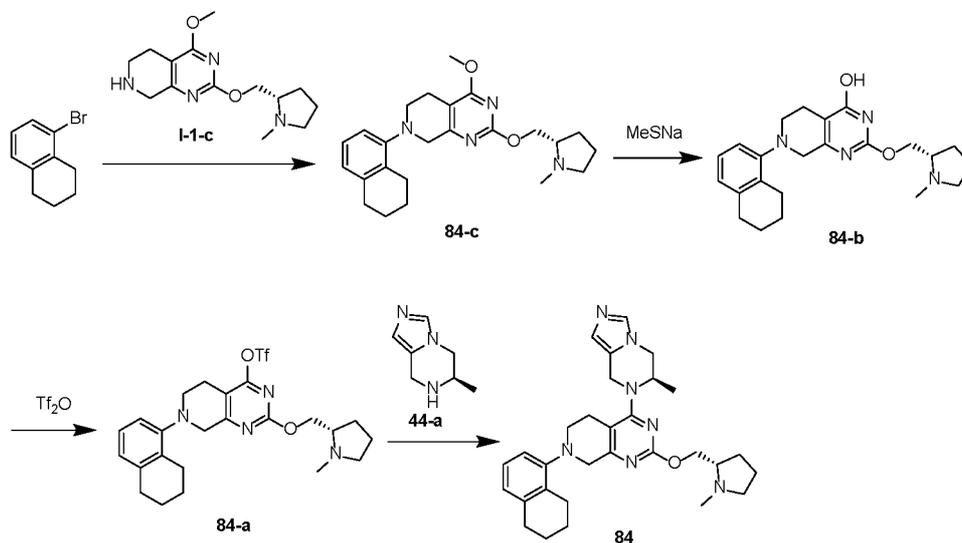
очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 8/92) с получением соединения **83** (32 мг, 39%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 511,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,93 (1H, s), 8,16 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,64–7,37 (4H, m), 7,21 (1H, s), 6,89 (1H, s), 4,89 (1H, d, *J* = 16,0 Гц), 4,78 (1H, s), 4,71–4,56 (2H, m), 4,47 (1H, s), 4,41–4,29 (2H, m), 4,27–4,08 (2H, m), 4,01 (1H, d, *J* = 11,6 Гц), 3,42–3,08 (3H, m), 2,91–2,69 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,44–2,27 (1H, m), 2,21–2,20 (1H, m), 1,98–1,76 (3H, m), 1,35–1,19 (3H, m).

[0973] Способы синтеза подобных соединений

Соединение	Структура	Способ синтеза
83A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 83, при этом соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
83B		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 83, при этом <i>N</i> -метил- <i>D</i> -пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
83C		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 83, при этом (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
83D		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 83, при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола

		и соединение 67-а использовали вместо соединения 44-а.
--	--	--

[0974] Пример 85. Путь синтеза соединения 84



[0975] Синтез соединения 84-с

[0976] В реакционную колбу добавляли 5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин (378 мг, 1,80 ммоль), I-1-с (500 мг, 1,80 ммоль), диоксан (50 мл), карбонат цезия (2,93 г, 9,00 ммоль), RuPhos (168 мг, 0,36 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (165 мг, 0,18 ммоль). Смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения 84-с (130 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 408,8 (M+H)⁺.

[0977] Синтез соединения 84-в

[0978] В реакционную колбу добавляли **84-c** (130 мг, 0,32 ммоль), DMF (2 мл) и тиометоксид натрия (112 мг, 1,59 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой, доводили pH до 7–8 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали с удалением этилацетата и DMF и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 8/92) с получением соединения **84-b** (40 мг, 32%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 395,2 (M+H)⁺.

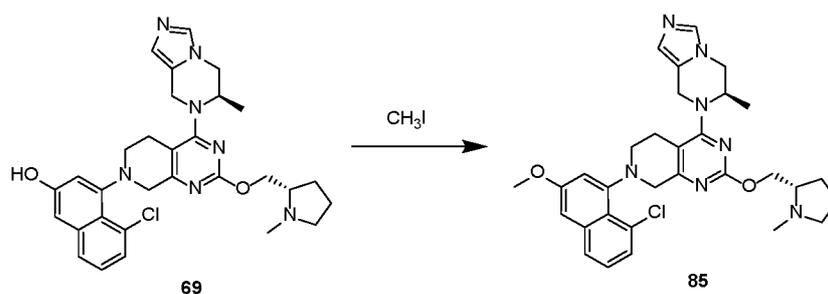
[0979] Синтез соединения **84-a**

[0980] В реакционную колбу добавляли **84-b** (40 мг, 0,1 ммоль), метиленхлорид (10 мл) и триэтиламин (42 мкл, 0,3 ммоль), затем к смеси добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (26 мкл, 0,15 ммоль) при охлаждении сухим льдом. После добавления реакционную смесь перемешивали при охлаждении сухим льдом в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли 2 00 мкл триэтиламина и 30 мкл трифторметансульфонового ангидрида и перемешивали в течение еще 30 мин. Реакцию гасили с помощью добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением соединения **84-a** (45 мг, 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 527,1 (M+H)⁺.

[0981] Синтез соединения **84**

[0982] В реакционную колбу добавляли **84-а** (45 мг, 0,086 ммоль), DMSO (4 мл) и **44-а** (35 мг, 0,26 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в защитной атмосфере азота. На следующий день реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл * 3), концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения **84** (32 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 514,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,47 (1H, s), 7,12 (1H, t, J = 7,6 Гц), 6,94–6,86 (3H, m), 4,85 (1H, d, J = 16,4 Гц), 4,80–4,71 (1H, m), 4,62 (1H, d, J = 16,0 Гц), 4,54–4,43 (1H, m), 4,35 (1H, dd, J = 12,0 Гц, J = 4,4 Гц), 4,26–4,17 (1H, m), 4,13–3,94 (3H, m), 3,31–3,16 (2H, m), 3,06–2,88 (2H, m), 2,87–2,71 (5H, m), 2,68–2,59 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,45–2,33 (1H, m), 2,17–2,05 (1H, m), 1,98–1,75 (8H, m), 1,31 (3H, d, J=7,2 Гц).

[0983] **Пример 86. Путь синтеза соединения 85**

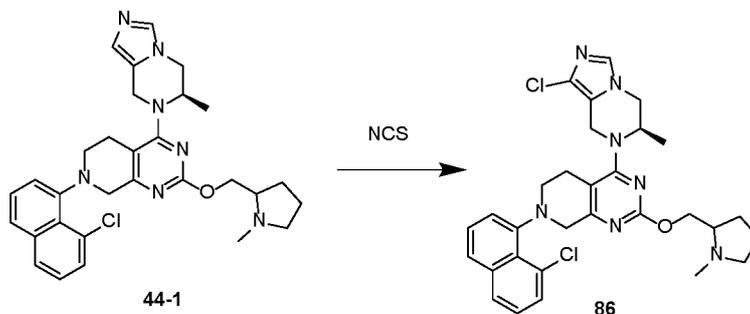


[0984] Синтез соединения **85**

[0985] В реакционную колбу, содержащую **69** (26 мг, 0,046 ммоль), добавляли DMF (3 мл) и карбонат калия (19,3 мг, 0,14 ммоль) соответственно и после перемешивания при комнатной температуре в реакционную смесь медленно добавляли йодметан (8 мг, 0,056 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часа.

Фильтровали, соединение **85** (3,4 мг, 13%) получали с помощью препаративной HPLC. LC-MS (ESI): масса/заряд 574,2 (M+H)⁺.

[0986] **Пример 87. Путь синтеза соединения 86**



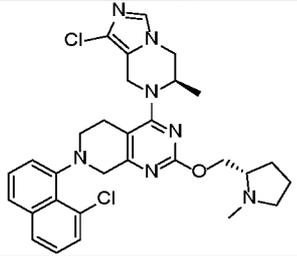
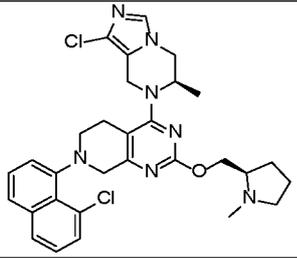
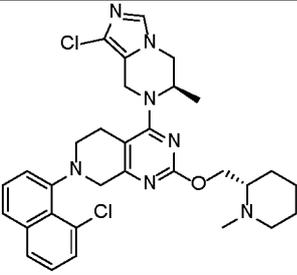
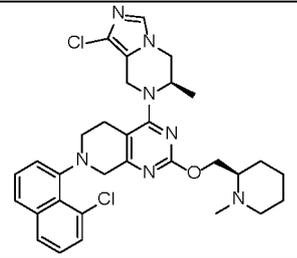
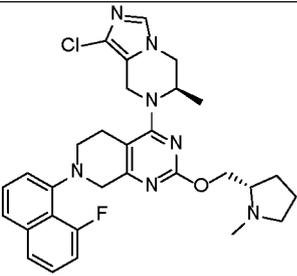
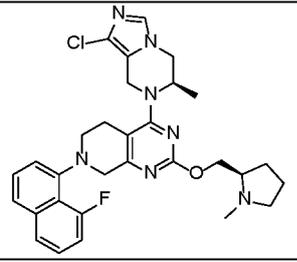
[0987] Синтез соединения **44-1**

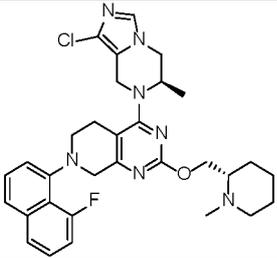
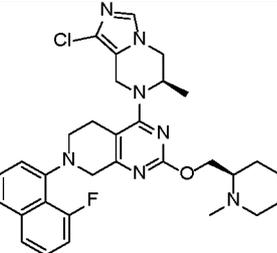
[0988] Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения **44**, при этом 1-метил-2-пирролидинметанол использовали вместо *N*-метил-*L*-пролинола.

[0989] Синтез соединения **86**

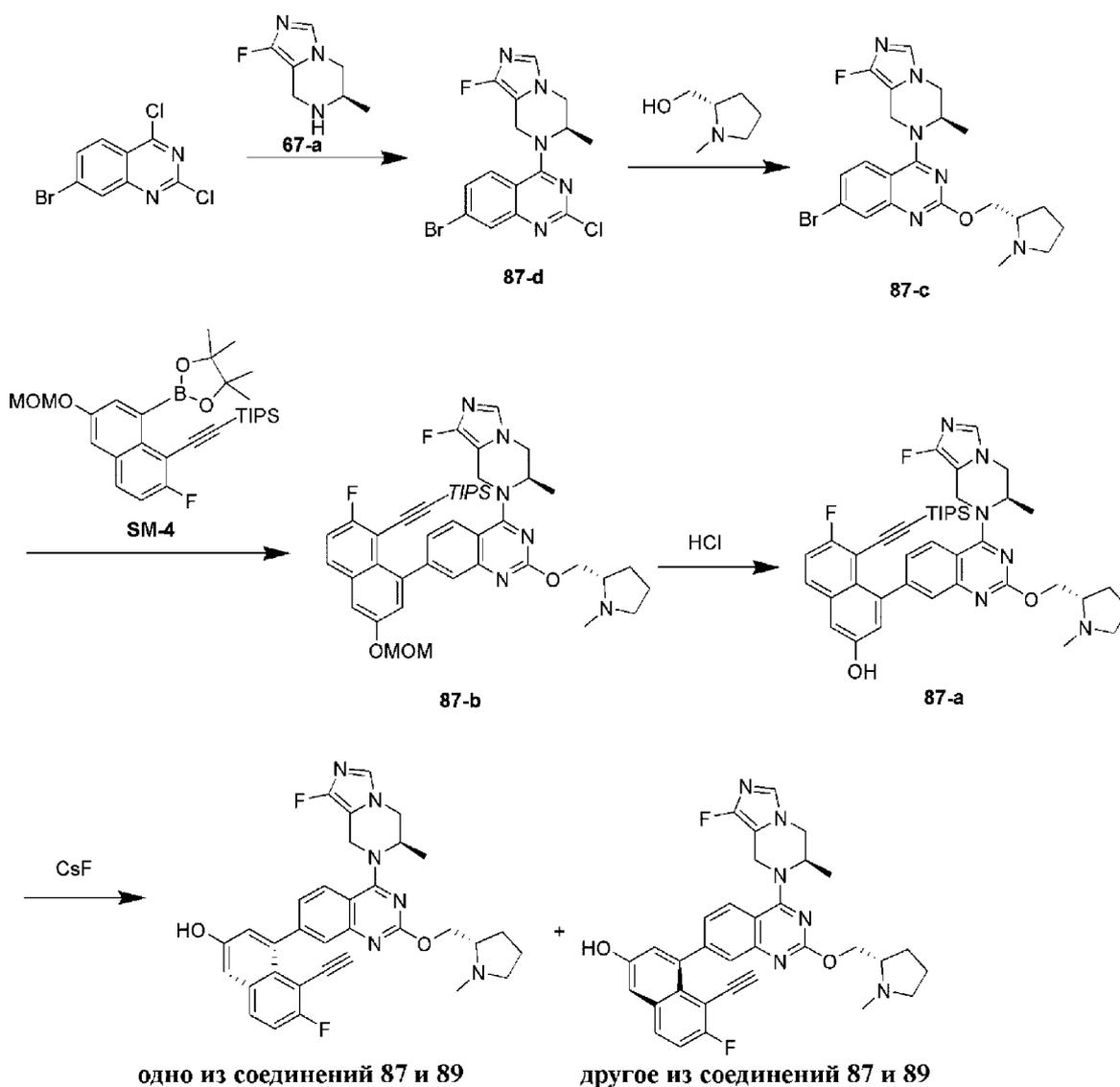
[0990] В реакционную колбу добавляли соединение **44-1** (100 мг, 0,18 ммоль), этанол (5 мл) и *N*-хлорсукцинимид (NCS) (27 мг, 0,20 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение трех дней. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC (NH₄HCO₃) и образец лиофилизировали с получением соединения **86** (5,2 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 578,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,76 (1H, d, *J* = 8 Гц), 7,65–7,57 (1H, m), 7,53 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,48 (1H, t, *J* = 7,6 Гц), 7,39–7,31 (2H, m), 7,29–7,13 (1H, m), 4,92–4,76 (1H, m), 4,74–4,13 (6H, m), 4,07–3,73 (2H, m), 3,65–3,37 (1H, m), 3,42–3,02 (3H, m), 2,84–2,70 (1H, m), 2,63–2,48 (4H, m), 2,41–2,29 (1H, m), 2,15–2,06 (1H, m), 1,97–1,85 (3H, m), 1,39–1,27 (3H, m).

[0991] Способы синтеза подобных соединений

Соединение	Структура	Способ синтеза
86A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 86 , при этом соединение 44 использовали вместо 44-1 .
86B		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 86 , при этом соединение 58 использовали вместо 44-1 .
86C		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединений 44 и 86 , при этом соединение 99-а использовали вместо соединения I-1 .
86D		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединений 99-а , 44 и 86 , при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанола.
86E		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединений 44 и 86 , при этом соединение 106-а использовали вместо соединения I-1 .
86F		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединений 106-а , 44 и 86 , при этом <i>N</i> -метил- <i>D</i> -пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола.

<p>86G</p>		<p>Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединений 44 и 86, при этом соединение 113-а использовали вместо I-1.</p>
<p>86H</p>		<p>Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединений 113-а, 44 и 86, при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанола.</p>

[0992] Пример 88. Путь синтеза соединений **87** и **89**



[0993] Синтез соединения **87-d**

[0994] В реакционную колбу добавляли 2,4-дихлор-7-бромхиназолин (100 мг, 0,36 ммоль), **67-a** (67 мг, 0,43 ммоль), тетрагидрофуран (10 мл) и DIPEA (299 мкл, 1,81 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в защитной атмосфере азота. На следующий день реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органическую фазу промывали солевым раствором три раза, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением соединения **87-d** (137 мг, 96%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 395,9 (M+H)⁺.

[0995] Синтез соединения **87-c**

[0996] В реакционный флакон добавляли **87-d** (137 мг, 0,35 ммоль), толуол (10 мл), *N*-метил-L-пролинол (206 мкл, 1,73 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (67 мг, 0,70 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан от 0/100 до 10/90) с получением соединения **87-c** (117 мг, 71%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 475,1 (M+H)⁺.

[0997] Синтез соединения **87-b**

[0998] В реакционную колбу добавляли **87-c** (117 мг, 0,30 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), **SM-4** (182 мг, 0,36 ммоль), воду (2 мл), карбонат цезия (290 мг, 0,90 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (34 мг, 0,03 ммоль) соответственно. После

дегазации и продувания азотом три раза, смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 10/90) с получением соединения **87-b** (81 мг, 53%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[0999] Синтез соединения **87-a**

[1000] В реакционную колбу добавляли **87-b** (40 мг, 0,064 ммоль) и ацетонитрил (3 мл) соответственно. Колбу охлаждали до -10°C и добавляли 4 М 1,4-диоксанный раствор хлороводорода (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин., гасили с помощью добавления 7 М раствором аммиак-метанол, концентрировали до сухого состояния, добавляли раствор аммиак-метанол/дихлорметан (1:10), фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением соединения **87-a** (неочищенного) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 581,2 (M+H)⁺, 737 (M+H)⁺.

[1001] Синтез соединений **87** и **89**

[1002] В реакционную колбу добавляли **87-a** (неочищенное, 0,064 ммоль), DMF (2 мл) и фторид цезия (97 мг, 0,64 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в защитной атмосфере азота. На следующий день реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной HPLC (NH₄HCO₃) и образец лиофилизировали с получением соединения **87** (4,2 мг, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества и **89** (7 мг, 19%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[1003] Условия для LC-MS:

[1004] Подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH₄HCO₃); В: ацетонитрил

[1005] Градиент: 5% В повышают до 95% В за 1,3 минуты, 95% В выдерживают в течение 1,7 минуты

[1006] Скорость потока: 1,8 мл/мин.

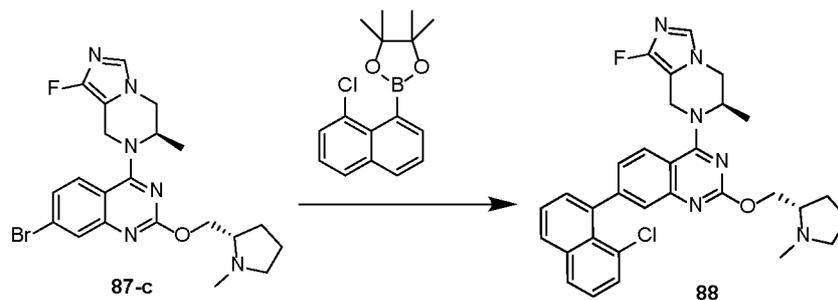
[1007] Колонка: Xbridge C18, 3,5 мкм, 4,6 * 50 мм

[1008] Температура колонки: 45°C

[1009] **87**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 581,3 (M+H)⁺, время удерживания: 1,781 (УФ 254);
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,75–7,65 (2H, m), 7,64–7,58 (1H, m), 7,32–7,28 (1H, m),
7,25–7,16 (2H, m), 7,14–7,01 (1H, m), 5,24–5,03 (2H, m), 5,00–4,80 (2H, m), 4,67–4,38 (2H,
m), 4,04–3,93 (1H, m), 3,69–3,50 (1H, m), 3,48–3,29 (1H, m), 2,93–2,70 (5H, m), 2,32–2,11
(2H, m), 2,09–1,96 (2H, m), 1,43–1,34 (3H, m).

[1010] **89**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 581,2 (M+H)⁺, время удерживания: 1,961 (УФ 254);
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 8,10 (1H, s), 7,96–7,91 (1H, m), 7,87–7,81 (1H, m), 7,72–7,64
(1H, m), 7,61–7,53 (1H, m), 7,51–7,40 (2H, m), 7,16–6,98 (2H, m), 4,95–4,79 (3H, m), 4,73–
4,63 (2H, m), 4,46–4,36 (1H, m), 4,31–4,21 (1H, m), 3,88–3,79 (1H, m), 3,45–3,32 (1H, m),
3,17–3,03 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,67–2,48 (3H, m), 2,26–2,15 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=6,4 Гц).

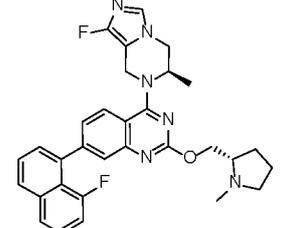
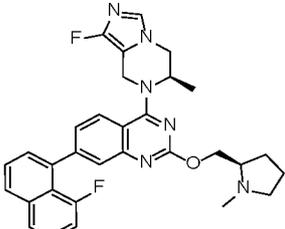
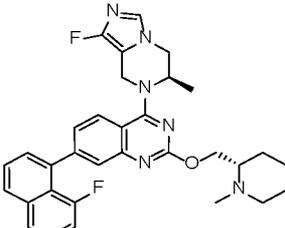
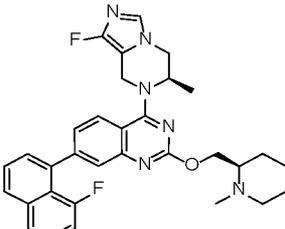
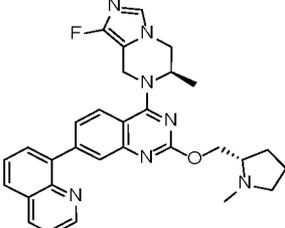
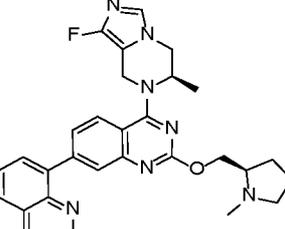
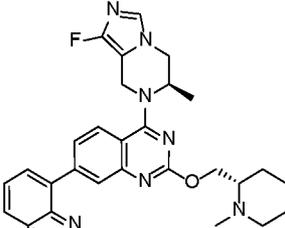
[1011] **Пример 89. Путь синтеза соединения 88**

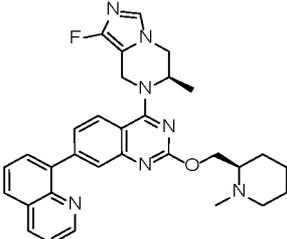
[1012] Синтез соединения **88**

[1013] В реакционную колбу добавляли **87-с** (100 мг, 0,21 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл), 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталин (73 мг, 0,25 ммоль), воду (2 мл), карбонат цезия (206 мг, 0,63 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 0,021 ммоль) и смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95), затем очищали с помощью препаративной HPLC (NH₄HCO₃) и образец лиофилизировали с получением соединения **88** (29 мг, 25%) в виде светло-коричневого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 557,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,94 (1H, d, J = 8 Гц), 7,88 (1H, d, J = 8 Гц), 7,82–7,75 (1H, m), 7,75–7,72 (1H, m), 7,59–7,50 (2H, m), 7,47–7,38 (2H, m), 7,35–7,28 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 3,2 Гц), 5,25–5,08 (2H, m), 4,96–4,83 (1H, m), 4,63–4,49 (2H, m), 4,40–4,28 (1H, m), 4,08–3,96 (1H, m), 3,15 (1H, t, J = 8 Гц), 2,87–2,72 (1H, m), 2,54 (3H, s), 2,39–2,26 (1H, m), 2,16–2,02 (1H, m), 1,95–1,69 (3H, m), 1,42 (3H, d, J = 6,8 Гц).

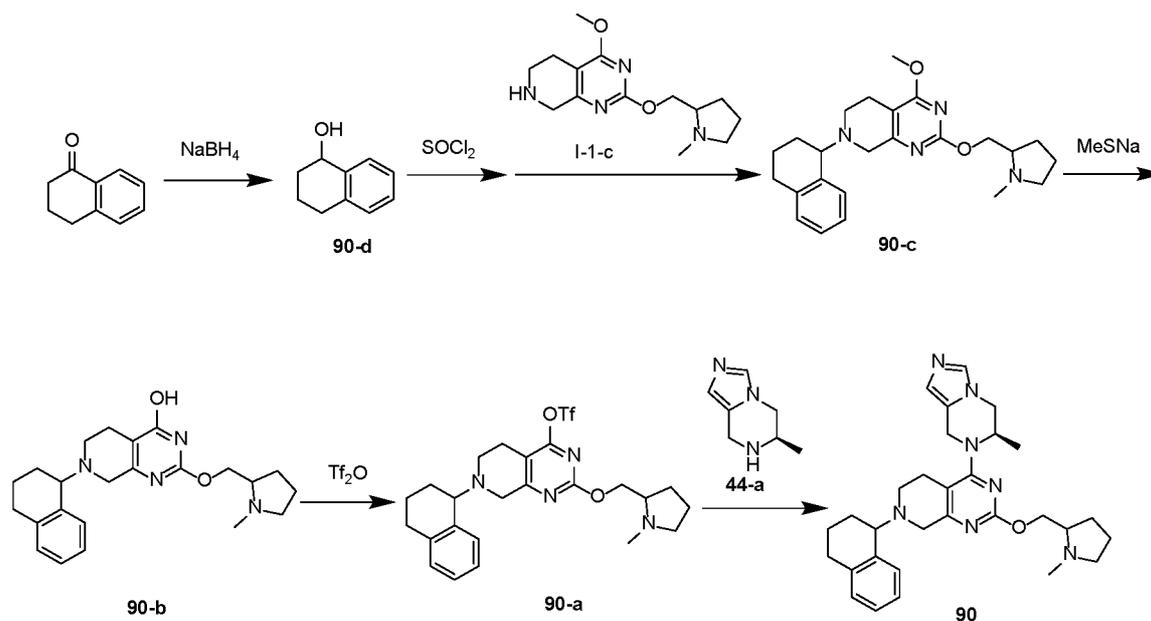
[1014] Способы синтеза подобных соединений

Соединения	Структура	Способы синтеза
------------	-----------	-----------------

88A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-фторнафталин использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.
88B		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом <i>N</i> -метил- <i>D</i> -пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-фторнафталин вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.
88C		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-фторнафталин использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.
88D		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-фторнафталин использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.
88E		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом хинолин-8-бороновую кислоту использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.
88F		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом <i>N</i> -метил- <i>D</i> -пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и хинолин-8-бороновую кислоту использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.
88G		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88 , при этом (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола и хинолин-8-бороновую кислоту использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.

88H		<p>Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 88, при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо <i>N</i>-метил-<i>L</i>-пролинола и хинолин-8-бороновую кислоту использовали вместо 1-(4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолан-2-ил)-8-хлорнафталина.</p>
------------	---	---

[1015] **Пример 90. Путь синтеза соединения 90**



[1016] **Синтез соединения 90-d**

[1017] В реакционную колбу добавляли 1-тетралон (1,5 г, 10,27 ммоль) и метанол (30 мл), а борогидрид натрия (586 мг, 15,41 ммоль) медленно добавляли к вышеуказанной смеси при перемешивании. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир (от 0/100 до 30/70) с получением соединения **90-d** (1,5 г, 99%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) : δ 7,45–7,38 (1H, m), 7,23–7,16 (2H, m), 7,13–7,06(1H, m), 4,77 (1H, t, $J = 5,2$ Гц), 2,88–2,66 (2H, m), 2,06–1,86 (3H, m), 1,84–1,71 (2H, m).

[1018] Синтез соединения **90-c**

[1019] В реакционную колбу добавляли **90-d** (400 мг, 2,70 ммоль), хлороформ (50 мл) и сульфоксидхлорид (1,6 мл, 21,6 ммоль) соответственно и смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (50 мл * 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли путем ротационного выпаривания с получением масла, к которому добавляли ацетонитрил (30 мл), соединение **I-1-c** (225 мг, 0,81 ммоль), карбонат калия (1,9 г, 13,5 ммоль) и йодид калия (90 мг, 0,54 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан от 0/100 до 10/90) с получением соединения **90-c** (141 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 409,7 (M+H)⁺.

[1020] Синтез соединения **90-b**

[1021] В реакционную колбу добавляли **90-c** (141 мг, 0,35 ммоль), DMF (2 мл) и тиометоксид натрия (121 мг, 1,73 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой, доводили до pH 7 с помощью добавления 1 M хлористоводородной кислоты, добавляли небольшое количество безводного сульфата натрия и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Органическую фазу высушивали, концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-

метанол/дихлорметан от 0/100 до 10/90) с получением соединения **90-b** (81 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 395,7 (M+H)⁺.

[1022] Синтез соединения **90-a**

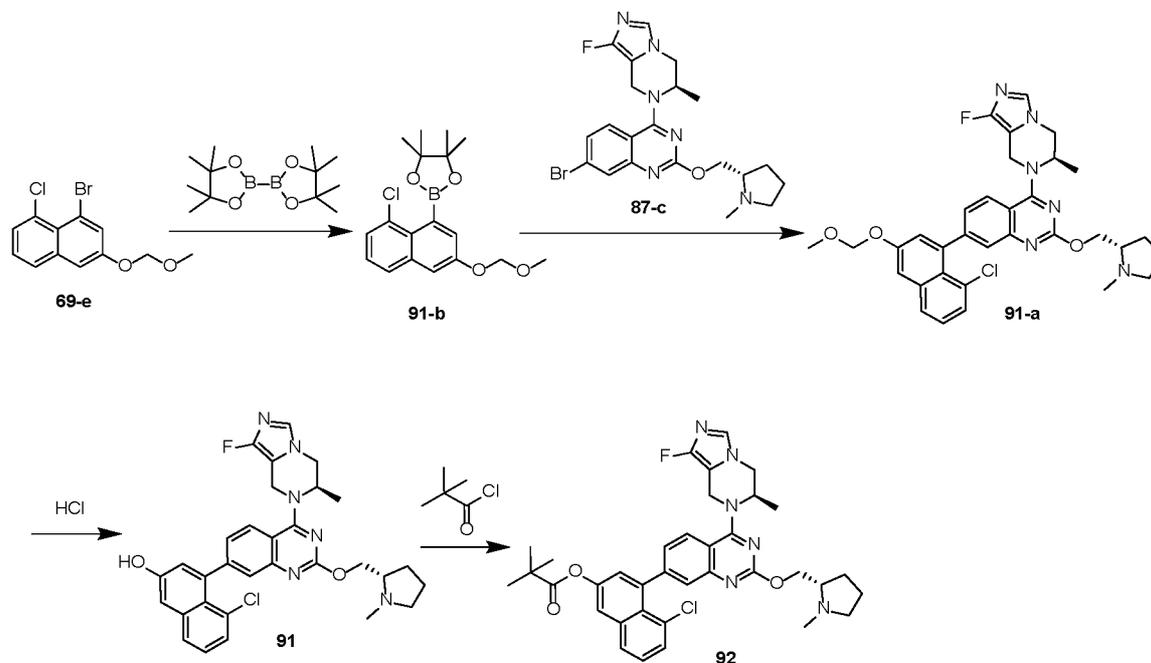
[1023] В реакционную колбу добавляли **90-b** (81 мг, 0,21 ммоль), дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (87 мкл, 0,63 ммоль) и добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (53 мкл, 0,32 ммоль) к вышеуказанной смеси при перемешивании и охлаждении сухим льдом. После добавления реакционную смесь перемешивали при охлаждении сухим льдом в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 3). Органическую фазу высушивали, концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения **90-a** (110 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 527,7 (M+H)⁺.

[1024] Синтез соединения **90**

[1025] В реакционный флакон добавляли **90-a** (110 мг, 0,21 ммоль), DMSO (5 мл) и **44-a** (86 мг, 0,63 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в защитной атмосфере азота. На следующий день реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл * 3), концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения **90** (63 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 514,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,78–7,62 (1H, m), 7,45(1H, s), 7,22–7,05 (3H, m), 6,89 (1H, s), 4,93–4,65 (2H, m), 4,64–4,50 (1H, m), 4,48–

4,24 (2H, m), 4,22–4,10 (1H, m), 4,06–3,78 (3H, m), 3,78–3,53 (1H, m), 3,15 (1H, bs), 2,87–2,66 (5H, m), 2,63–2,25 (6H, m), 2,13–1,93 (3H, m), 1,85–1,61 (5H, m), 1,32–1,25 (3H, m).

[1026] Пример 91. Путь синтеза соединений 91 и 92



[1027] Синтез соединения 91-b

[1028] В реакционную колбу добавляли **69-e** (1 г, 3,33 ммоль), пинаколовый сложный эфир дибороновой кислоты (2,54 г, 10 ммоль), 1,4-диоксан (60 мл), ацетат калия (1,96 г, 20 ммоль) и PdCl₂(dppf) (244 мг, 0,33 ммоль) и смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органическую фазу промывали солевым раствором, концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир от 0/100 до 10/90) с получением соединения **91-b** (468 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 349 (M+H)⁺.

[1029] Синтез соединения **91-а**

[1030] В реакционную колбу добавляли **87-с** (50 мг, 0,11 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), **91-в** (44 мг, 0,13 ммоль), воду (1 мл), карбонат цезия (103 мг, 0,32 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (12 мг, 0,011 ммоль) и смесь дегазировали, и продували азотом три раза, и перемешивали при 100°C в течение ночи. На следующий день смесь концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения **91-а** (51 мг, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 617,7 (M+H)⁺.

[1031] Синтез соединения **91**

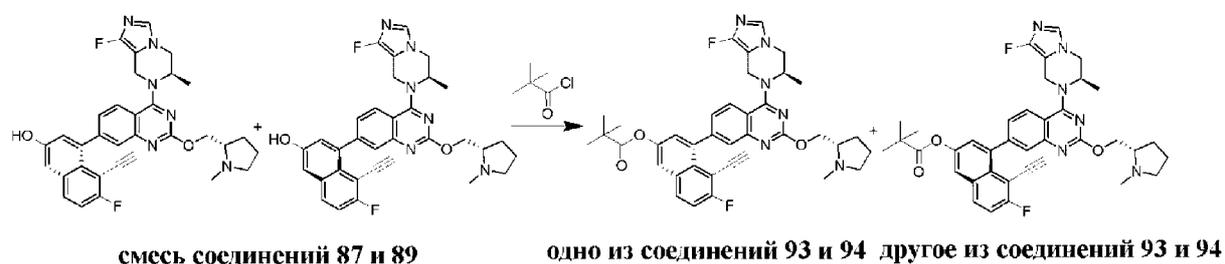
[1032] В реакционный флакон добавляли **91-а** (51 мг, 0,083 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). К смеси, охлажденной при -10°C, добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М, 1 мл) и перемешивали при этой же температуре в течение 1,5 ч. Реакцию гасили 7 М раствором аммиак-метанол, концентрировали до сухого состояния, добавляли раствор дихлорметан/аммиак-метанол (10/1), фильтровали, фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения **91** (35 мг, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 573,1 (M+H)⁺.

[1033] Синтез соединения **92**

[1034] В реакционную колбу добавляли **91** (29 мг, 0,051 ммоль), дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (35 мкл, 0,25 ммоль), а пивалоилхлорид (10 мкл, 0,076 ммоль) добавляли к вышеуказанной смеси на бане с ледяной водой. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., гасили с помощью добавления насыщенного раствора

бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 2). Органическую фазу высушивали, концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 4/96) с получением соединения **92** (20 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 657,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,85–7,72 (3H, m), 7,66 (1H, d, *J* = 2,4 Гц), 7,53–7,48 (1H, m), 7,43 (1H, t, *J* = 8 Гц), 7,37–7,30 (1H, m), 7,19–7,16 (1H, m), 7,12 (1H, d, *J* = 3,2 Гц), 5,24–5,10 (2H, m), 4,96–4,86 (1H, m), 4,72–4,61 (1H, m), 4,60–4,51 (1H, m), 4,48–4,36 (1H, m), 4,07–3,98 (1H, m), 3,32–3,18 (1H, m), 3,00–2,84 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,50–2,34 (1H, m), 2,20–2,06 (1H, m), 1,99–1,78 (3H, m), 1,45–1,40 (3H, m), 1,39 (9H, d, *J* = 1,6 Гц).

[1035] Пример 92. Путь синтеза соединений **93** и **94**



[1036] Синтез соединений **93** и **94**

[1037] В реакционную колбу добавляли смесь соединений **87** и **89** (76 мг, 0,13 ммоль), дихлорметан (10 мл), триэтиламин (90 мкл, 0,65 ммоль), затем пивалоилхлорид (24 мкл, 0,2 ммоль) добавляли к вышеуказанной смеси на бане с ледяной водой. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., гасили с помощью добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, очищали с

помощью препаративной HPLC (NH_4HCO_3) и образец лиофилизировали с получением соединения **93** (17,6 мг, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества и **94** (16,5 мг, 19%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[1038] Условия для LC-MS:

[1039] Подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH_4HCO_3); В: ацетонитрил

[1040] Градиент: 5% В повышают до 95% В за 1,3 минуты, 95% В выдерживают в течение 1,7 минуты

[1041] Скорость потока: 1,8 мл/мин.

[1042] Колонка: Xbridge C18, 3,5 мкм, 4,6 * 50 мм

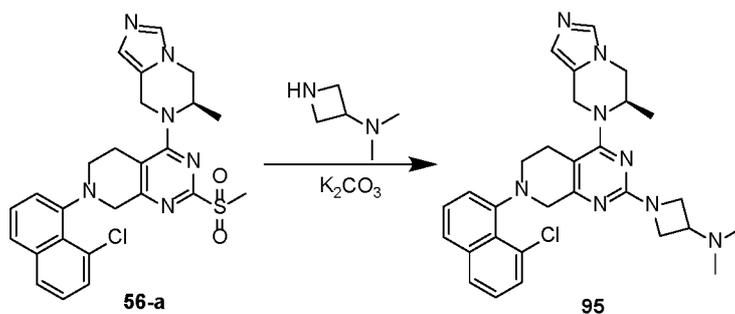
[1043] Температура колонки: 45°C

[1044] Соединение **93**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 665,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, время удерживания 2,378 (УФ 254); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) : δ 7,92–7,85(1H, m), 7,80–7,74 (2H, m), 7,64 (1H, d, $J=2,4$ Гц), 7,41–7,33 (2H, m), 7,25–7,19 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J=4$ Гц), 5,25–5,08 (2H, m), 4,96–4,86 (1H, m), 4,79–4,64 (1H, m), 4,62–4,54 (1H, m), 4,51–4,39 (1H, m), 4,08–3,99 (1H, m), 3,42–3,20 (1H, m), 3,10–2,88 (1H, m), 2,90 (1H, d, $J=14$ Гц), 2,66 (3H, s), 2,55–2,38 (1H, m), 2,23–2,09 (1H, m), 2,06–1,82 (3H, m), 1,44 (3H, d, $J=6$ Гц), 1,39 (9H, d, $J=2,8$ Гц).

[1045] Соединение **94**: LC-MS (ESI): масса/заряд = 665,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, время удерживания 2,676 (УФ 254); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) : δ 8,12–8,06 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J=8,8$ Гц), 7,84 (1H, dd, $J=8,8$ Гц, $J=4$ Гц), 7,80 (1H, s), 7,76–7,71 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J=1,6$ Гц), 7,50 (1H, s), 7,32 (1H, t, $J=9,2$ Гц), 7,15 (1H, s), 5,31–5,14 (2H, m), 4,99–4,89 (1H, m), 4,77–4,65

(1H, m), 4,61–4,52 (1H, m), 4,12–4,03 (1H, m), 3,94–3,73 (1H, m), 3,64–3,43 (1H, m), 3,08–2,71 (4H, m), 2,44–1,96 (5H, m), 1,47 (3H, d, $J=6,4$ Гц), 1,44 (9H, s).

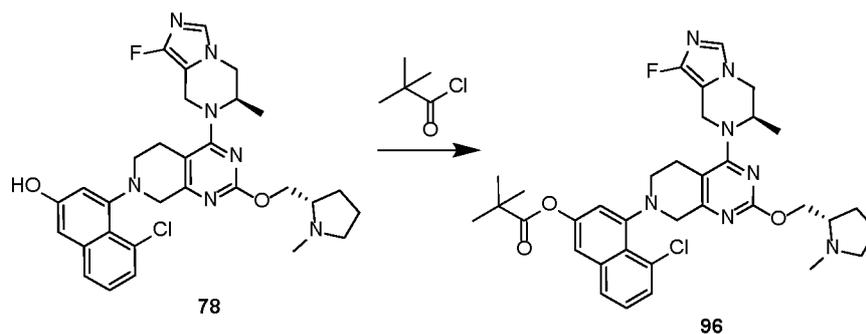
[1046] **Пример 93. Путь синтеза соединения 95**



[1047] Синтез соединения **95**

[1048] К раствору **56-a** (160 мг, 0,314 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли дигидрохлорид 3-(диметиламино)азетидина (272 мг, 1,572 ммоль) и карбонат калия (434,4 мг, 3,143 ммоль) при комнатной температуре соответственно и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. На следующий день в смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **95** (11 мг, 6,61%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 529,2 (M+H)⁺.

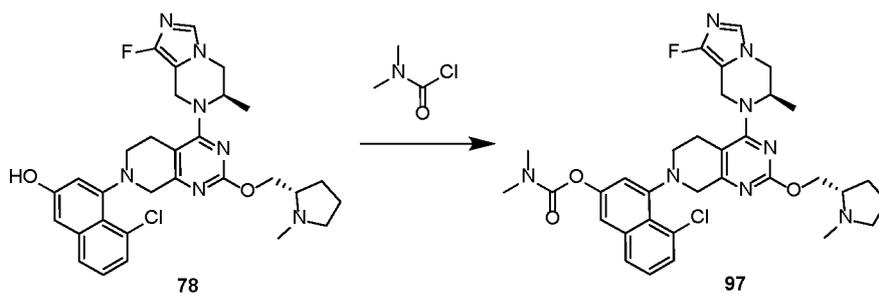
[1049] **Пример 94. Путь синтеза соединения 96**



[1050] Синтез соединения **96**

[1051] В реакционную колбу добавляли **78** (50 мг, 0,086 ммоль), дихлорметан (10 мл) и триэтиламин (60 мкл, 0,432 ммоль), затем в смесь на бане с ледяной водой добавляли пивалоилхлорид (16 мкл, 0,13 моль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., гасили с помощью добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 6/94) с получением соединения **96** (44 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 662,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,73–7,65 (m, 1H), 7,52–7,45 (m, 1H), 7,37–7,28 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J = 8 Гц), 6,90 (dd, 1H, J = 35,6 Гц, J = 2,4 Гц), 4,97–4,58 (m, 3H), 4,56–4,34 (m, 3H), 4,28–4,11 (m, 1H), 4,05–3,74 (m, 2H), 3,67–3,47 (m, 1H), 3,41–3,14 (m, 2H), 3,08–2,74 (m, 2H), 2,66–2,48 (m, 4H), 2,46–2,32 (m, 1H), 2,17–2,03 (m, 1H), 1,97–1,74 (m, 3H), 1,43–1,28 (m, 12H).

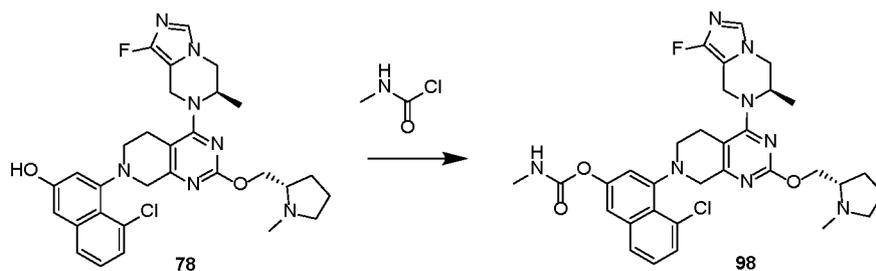
[1052] Пример 95. Путь синтеза соединения **97**



[1053] Синтез соединения **97**

[1054] В реакционную колбу добавляли **78** (100 мг, 0,173 ммоль), DMF (10 мл), карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль), диметилкарбамоилхлорид (28 мг, 0,26 ммоль) соответственно и смесь перемешивали при комнатной температуре в защитной атмосфере азота в течение 2 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл * 3), концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95) с получением соединения **97** (82 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 649,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,72–7,64 (m, 1H), 7,50–7,44 (m, 1H), 7,40–7,29 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, *J* = 9,2 Гц), 6,98 (dd, 1H, *J* = 45,2 Гц, *J* = 2,4 Гц), 4,93–4,56 (m, 3H), 4,53–4,35 (m, 3H), 4,26–4,13 (m, 1H), 4,08–3,73 (m, 2H), 3,67–3,43 (m, 1H), 3,36–2,94 (m, 9H), 2,86–2,73 (m, 1H), 2,67–2,48 (m, 4H), 2,44–2,31 (m, 1H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,94–1,74 (m, 3H), 1,32 (dd, 3H, *J* = 15,6 Гц, *J* = 6,8 Гц).

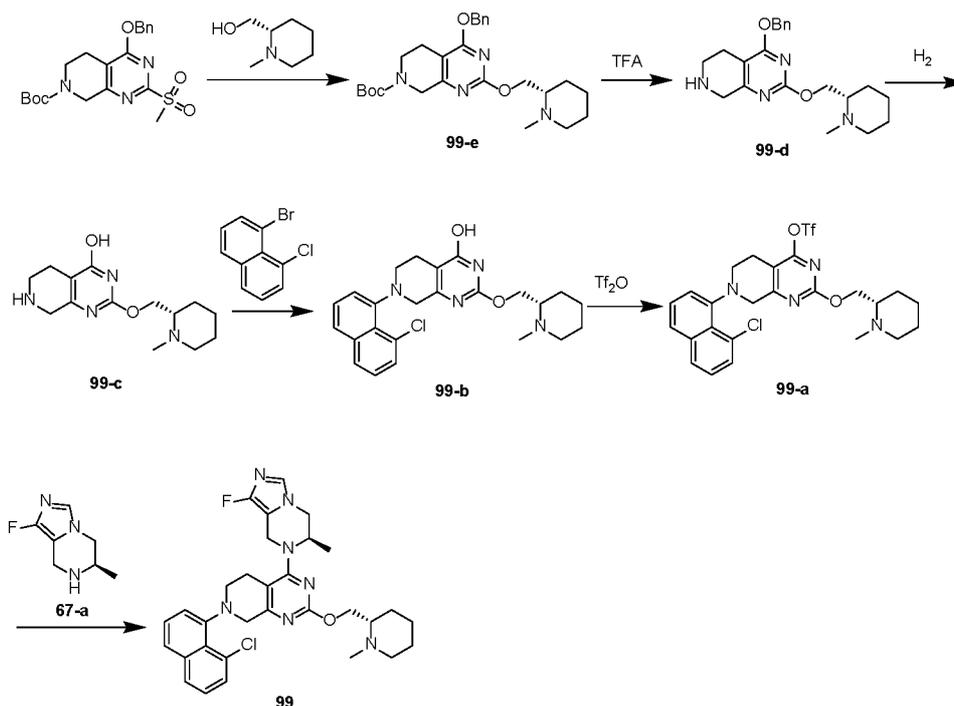
[1055] Пример **96**. Путь синтеза соединения **98**



[1056] Синтез соединения 98

[1057] В реакционный флакон добавляли 78 (2 г, 3,46 ммоль), дихлорметан (50 мл) и DIPEA (3,01 мл, 17,3 ммоль) и в смесь добавляли раствор хлорангида метилкарбаминовой кислоты в дихлорметане при охлаждении в ледяной воде. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 4/96) с получением соединения 98 (637 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд = 635,2 (M+H)⁺.

[1058] Пример 97. Путь синтеза соединения 99



[1059] Синтез соединения 99-е

[1060] В реакционной колбе при комнатной температуре объединяли толуол (9 мл) и *трет*-бутоксид натрия в твердом виде (0,82 г, 8,53 ммоль). К смеси, охлажденной до 0°C, на бане с ледяной водой добавляли по каплям (*S*)-1-метилпиперидин-2-метанол (1,02 г, 7,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали на бане с ледяной водой в течение получаса после добавления по каплям. В реакционную смесь добавляли по каплям *трет*-бутил-4-бензилокси-2-метилсульфонил-5,8-пиперидино[3,4-*d*]-пиримидин-7(6H)-карбоксилат (3,00 г, 7,15 ммоль) в толуоле (24 мл) на бане с ледяной водой и перемешивали на бане с ледяной водой до завершения реакции, что отслеживали с помощью LCMS. Реакцию гасили с помощью добавления солевого раствора (40 мл), экстрагировали этилацетатом (40 мл), разделяли и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали с получением соединения 99-е (3,35 г), которое применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 469,7 (M+H)⁺.

[1061] Синтез соединения 99-d

[1062] В реакционном флаконе объединяли 99-e (3,35 г, 7,15 ммоль) и толуол (18 мл) и в полученную смесь добавляли TFA (8,15 г, 71,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакция завершалась, что отслеживали с помощью LCMS, полученное гасили с помощью добавления 5% водного раствора гидроксида натрия, доводили pH до 10 и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением соединения 99-d (2,1 г), которое применяли непосредственно на следующей стадии. LC-MS (ESI): масса/заряд = 369,3 (M+H)⁺.

[1063] Синтез соединения 99-c

[1064] После дегазации и продувания азотом 99-d (2,1 г, 5,70 ммоль) растворяли в изопропанол (20 мл), добавляли очищенную воду (6 мл) и 10% Pd/C (100 мг). Затем продували водородом, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакция завершалась, что отслеживали с помощью LCMS. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученное твердое вещество суспендировали со смесью изопропанола (1 мл) и метилтетрагидрофурана (10 мл). Фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения 99-c (1,1 г, 55% общий выход за три стадии). LC-MS (ESI): масса/заряд = 279,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 4,32 (dd, J = 3,5 Гц, 12,1 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 4,0 Гц, 12,3 Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,13–3,09 (m, 1H), 2,98 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,96–2,92 (m, 1H), 2,72–2,65 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 1,75–1,65 (m, 3H), 1,65–1,50 (m, 2H), 1,40–1,30 (m, 1H).

[1065] Синтез соединения 99-b

[1066] В реакционную колбу добавляли 99-с (278 мг, 1,00 ммоль), толуол (20 мл), BINAP (124 мг, 0,20 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,10 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (479 мг, 5,99 ммоль) и 1-бром-8-хлорнафталин (289 мг, 1,20 ммоль), полученную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол (с NH₃)/дихлорметаном от 1/20 до 1/10) с получением соединения 99-b (250 мг, 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд 439,6 (M+H)⁺.

[1067] Синтез соединения 99-a

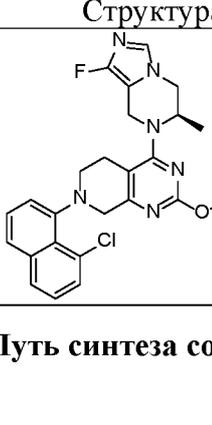
[1068] В реакционный флакон добавляли 99-b (250 мг, 0,57 ммоль), DIPEA (589 мг, 4,56 ммоль) и дихлорметан (50 мл). Полученную смесь перемешивали на бане с сухим льдом (приблизительно -40°C) в атмосфере азота в течение 10 мин., затем медленно добавляли по каплям Tf₂O (289 мг, 1,03 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 3) и органические фазы концентрировали до сухого состояния с получением соединения 99-a (300 мг, 92%). LC-MS (ESI): масса/заряд 571,6 (M+H)⁺.

[1069] Синтез соединения 99

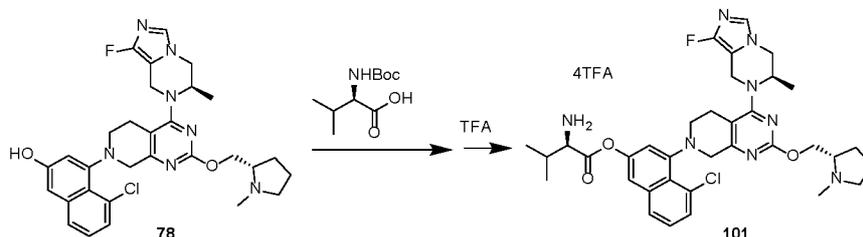
[1070] В реакционном флаконе объединяли 99-a (150 мг, 0,26 ммоль), DMAС (3 мл), 67-a (60 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. в атмосфере азота. Реакцию гасили солевым раствором (20 мл), твердое вещество фильтровали, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол (с NH₃)/дихлорметаном от 1/20 до 1/10), и соединение 99 концентрировали (28 мг, 19%). LC-MS (ESI): масса/заряд 576,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO-*d*6): δ 7,88–7,98 (1H, m), 7,75 (1H, t, $J = 7,2$ Гц), 7,21–7,56 (5H, m), 4,52–4,77 (2H, m), 3,65–4,43 (6H, m), 3,34–3,60 (1H, m), 2,83–3,33 (2H, m), 2,72–2,82 (1H, m), 2,53–2,72 (1H, m), 2,11–2,40 (4H, m), 1,91–2,11 (1H, m), 1,62–1,78 (2H, m), 1,01–1,61 (8H, m).

[1071] Способ синтеза подобного соединения

Соединение	Структура	Способы синтеза
100		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 99, при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанола.

[1072] Пример 98. Путь синтеза соединения 101

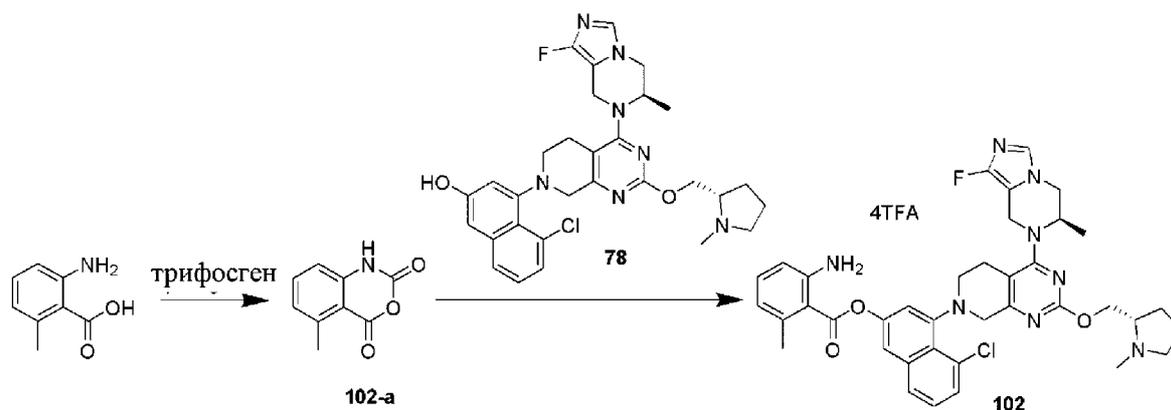


[1073] Синтез соединения 101

[1074] К раствору соединения Вос-D-валин (24 мг, 0,11 ммоль) и соединения 78 (50 мг, 0,086 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре добавляли последовательно EDCI (25 мг, 0,13 ммоль) и DMAP (2 мг, 0,017 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 60 мин. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в дихлорметане (3 мл), охлаждали до 0°C, добавляли по каплям TFA (1 мл) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (2 мл), очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (C18, 1% TFA в воде/ацетонитриле от 5% до 50%) и лиофилизировали с получением соединения 101 (80 мг, 82%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 677,3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,90 (1H, brs), 8,67 (3H, s), 7,98 (1H, d, *J*=8,4 Гц), 7,67–7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t, *J*=8,0 Гц), 7,39 (1H, d, *J*=9,2 Гц), 7,11 (1H, dd, *J*₁=1,6 Гц, *J*₂=35,2 Гц), 4,82–3,98 (10H, m), 3,58–3,30 (3H, m), 3,20–3,05 (2H, m), 3,05–2,72 (5H, m), 2,63 (1H, d, *J*=14,8 Гц), 2,45–2,49 (1H, m), 2,49–2,15 (1H, m), 2,10–1,97 (1H, m), 1,98–1,75 (2H, m), 1,27–1,04 (10H, m).

[1075] **Пример 99. Путь синтеза соединения 102**



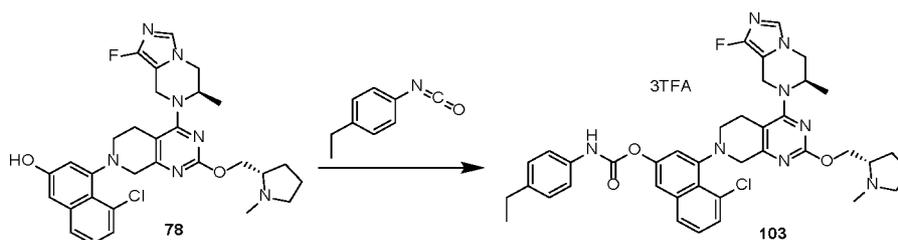
[1076] Синтез соединения 102-а

[1077] В реакционный флакон добавляли 2-амино-6-метилбензойную кислоту (876 мг, 5,80 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и трифосген (570 мг, 1,92 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 110°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали ледяной водой, фильтровали и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром с получением соединения 102-а (916 мг, 89%).

[1078] Синтез соединения 102

[1079] В реакционный флакон добавляли 78 (50 мг, 0,086 ммоль), дихлорметан (25 мл), 102-а (31 мг, 0,17 ммоль) и DMAP (32 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 40°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл) и 1 М хлористоводородной кислоте (1 мл), очищали с помощью препаративной HPLC (TFA) и лиофилизировали с получением соединения 102 (20 мг, 20%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 711,4 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) : δ 9,67 (1H, brs), 7,99–7,91 (1H, m), 7,70 (1H, dd, $J=10,8$ Гц, $J=2,4$ Гц), 7,60 (1H, d, $J=7,6$ Гц), 7,50 (1H, t, $J=8,0$ Гц), 7,39(1H, d, $J=11,6$ Гц), 7,35–7,09 (2H, m), 6,69 (1H, t, $J=7,2$ Гц), 6,49(1H, t, $J=7,2$ Гц), 4,99–4,37 (6H, m), 4,35–3,91 (6H, m), 3,87–3,75 (3H, m), 3,27–2,99 (3H, m), 2,97–2,74 (3H, m), 2,71–2,58 (1H, m), 2,35–2,15 (1H, m), 2,12–1,75 (3H, m), 1,20 (3H, dd, $J=24,8$ Гц, $J=6,4$ Гц); ¹⁹F ЯМР (400 М, DMSO-*d*6) : δ -69,75 (12F, s), -134,81 (1F, d, $J=112$ Гц).

[1080] Пример 100. Путь синтеза соединения 103

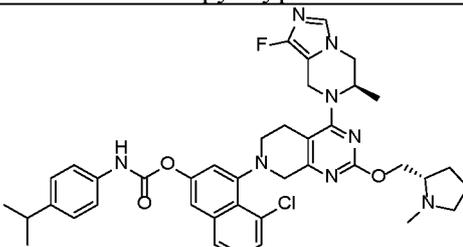
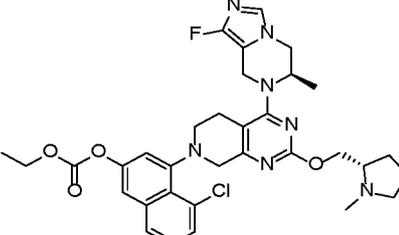


[1081] Синтез соединения 103

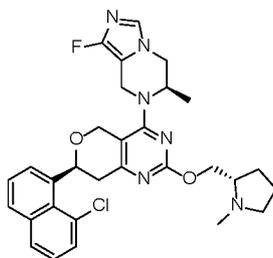
[1082] В реакционную колбу добавляли 78 (50 мг, 0,086 ммоль), DCM (5 мл), ацетонитрил (5 мл) и DMAP (10 мг, 0,08 ммоль). Полученную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали в атмосфере азота в течение 10 мин., затем добавляли 4-этилфенилизотиоцианат (38 мг, 0,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 103 (15 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 725,4 (M+H)⁺.

[1083] Способы синтеза подобных соединений

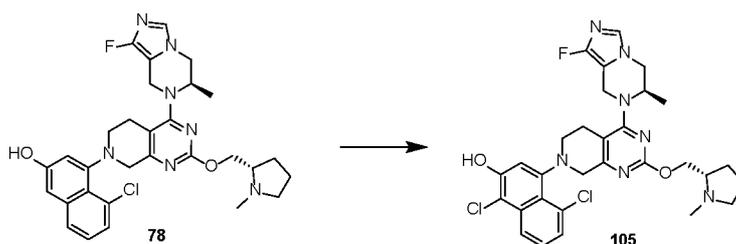
Соединения	Структура	Способы синтеза
103A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 103 , при этом 4-изопропилфенилизотиоанат использовали вместо 4-этилфенилизотиоаната.
103B		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 98, при этом этилхлорформиат использовали вместо метиламинокарбонилхлорида.

[1084] Пример 101. Путь синтеза соединения 104



[1085] Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 3, при этом 67-а использовали вместо 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5- α]пиразина, LC-MS (ESI): масса/заряд 563,2 (M+H)⁺.

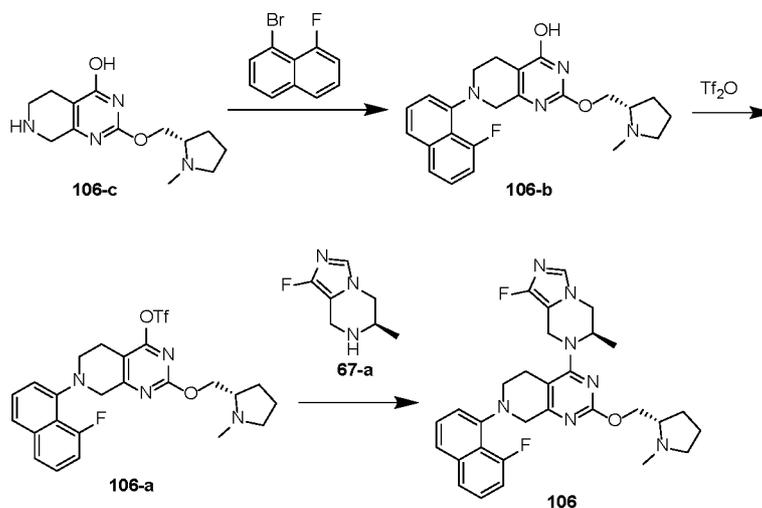
[1086] Пример 102. Путь синтеза соединения 105



[1087] Синтез соединения 105

[1088] В реакционный флакон добавляли 78 (100 мг, 0,17 ммоль), дихлорметан (10 мл) и NCS (35 мг, 0,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан= от 0/100 до 8/92), затем препаративной HPLC (NH₄HCO₃) и лиофилизировали с получением соединения 105 (14 мг, 13%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 612,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 8,12–8,04 (1H, m), 7,46–7,37 (2H, m), 7,12–7,01 (2H, m), 4,94–4,32 (6H, m), 4,23–3,03 (7H, m), 2,97–2,48 (5H, m), 2,35–1,92 (5H, m), 1,35 (3H, dd, *J*=18,4 Гц, *J*=6,8 Гц).

[1089] Пример 103. Путь синтеза соединения 106



[1090] Синтез соединения 106-с

[1091] Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 99-с, при этом (*S*)-1-метилпирролидин-2-метанол использовали вместо (*S*)-1-метилпиперидин-2-метанола.

[1092] Синтез соединения 106-b

[1093] В колбе объединяли 106-с (200 мг, 0,76 ммоль), толуол (40 мл), BINAP (94 мг, 0,15 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69 мг, 0,08 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (363 мг, 3,78 ммоль) и 1-бром-8-фторнафталин (200 мг, 0,89 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол (содержащий NH₃)/дихлорметан от 1/20 до 1/10) и концентрировали с получением соединения 106-b (190 мг, 61%). LC-MS (ESI): масса/заряд 409,2 (M+H)⁺.

[1094] Синтез соединения 106-a

[1095] В реакционную колбу добавляли 106-b (150 мг, 0,33 ммоль), DBU (75 мг, 0,49 ммоль), DMAP (1,2 мг, 0,01 ммоль) и дихлорметан (15 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин. В вышеуказанную смесь добавляли *N*-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (262 мг, 0,73 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 3 часов. Реакцию гасили водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 3), и органическую фазу концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная

[1099] Синтез соединения 107-с

[1100] В реакционный флакон добавляли (*R*)-2-амино-1-бутанол (0,93 г, 10,41 ммоль), 4-имидазолкарбоксальдегид (1 г, 10,41 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционный растворитель удаляли с получением соединения 107-с (неочищенного) в виде бесцветного геля. LC-MS (ESI): масса/заряд = 168,1 (M+H)⁺.

[1101] Синтез соединения 107-b

[1102] В реакционной колбе объединяли 107-с (неочищенное), тетрагидрофуран (50 мл), ADDP (4,46 г, 17,69 ммоль) и ВизР (3,58 г, 17,69 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и в фильтрат при перемешивании добавляли по каплям 4 М хлористоводородная кислота/1,4-диоксан (3,37 мл, 13,49 ммоль), фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом с получением соединения 107-b (1,49 г, 77%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 150,2 (M+H)⁺.

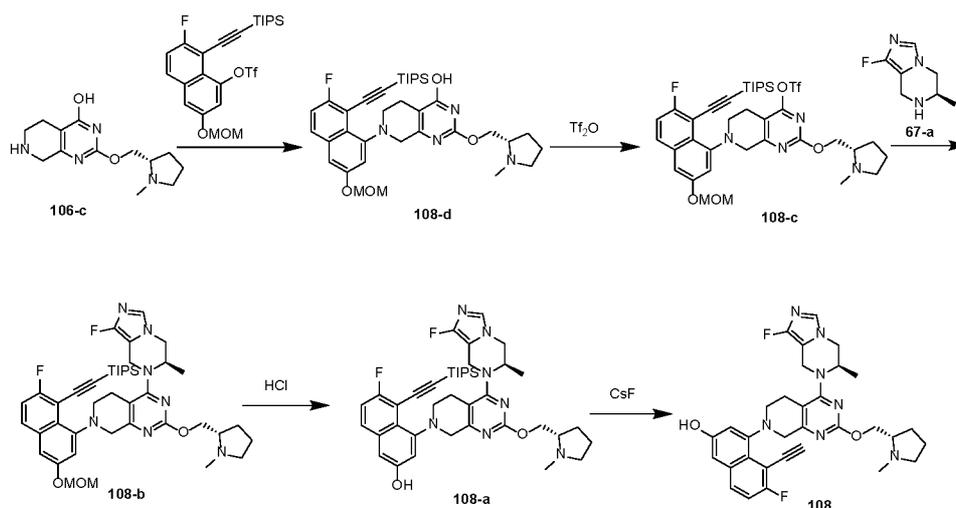
[1103] Синтез соединения 107-a

[1104] В реакционный флакон добавляли 107-b (1,49 г, 8,03 ммоль), метанол (50 мл) и 10% палладия на угле (150 мг), полученную смесь дегазировали и продували газообразным водородом три раза, затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. На следующий день смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением соединения 107-a (1,5 г, 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 152,2 (M+H)⁺.

[1104] Синтез соединения 107

[1105] В реакционный флакон добавляли 107-а (25 мг, 0,13 ммоль), DMSO (3 мл), I-1 (50 мг, 0,090 ммоль) и DIPEA (78 мкл, 0,449 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакцию гасили с помощью добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2), органические слои промывали солевым раствором (30 мл * 3), концентрировали до сухого состояния и очищали сначала с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан от 0/100 до 5/95), а затем с помощью очистки посредством TLC (проявитель: аммиак-метанол/дихлорметан в соотношении 10/90) получали соединение 107 (3 мг, 6%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 558,4 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) : δ 7,79–7,71 (1H, m), 7,66–7,57 (1H, m), 7,46 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,49–7,38 (2H, m), 7,27 (1H, t, J=8 Гц), 7,25–6,74 (2H, m), 5,39–4,54 (3H, m), 4,52–3,99 (4H, m), 3,65 (2H, q, J=7,2 Гц), 3,66–3,55 (1H, m), 3,14–3,03 (1H, m), 2,86–2,71 (2H, m), 2,60–2,52 (1H, m), 2,26–2,18 (1H, m), 2,04–1,92 (2H, m), 1,85–1,74 (3H, m), 1,65–1,54 (3H, m), 1,24–1,18 (2H, m), 1,00–0,90 (3H, m).

[1106] Пример 105. Путь синтеза соединения 108



[1107] Синтез соединения 108-d

[1108] В реакционный флакон добавляли 106-с (400 мг, 1,51 ммоль), 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилметилсилил)этинил)нафталин-1-илтрифторметансульфонат (889 мг, 1,66 ммоль), толуол (30 мл), *трет*-бутоксид натрия (432 мг, 4,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (137 мг, 0,15 ммоль) и BINAP (186 мг, 0,30 ммоль). Полученную смесь дегазировали, и продували азотом, и перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0 до 10/1) с получением соединения 108-d (400 мг, 41%). LC-MS (ESI): масса/заряд 649,5 (M+H)⁺.

[1109] Синтез соединения 108-с

[1110] В реакционной колбе объединяли 108-d (200 мг, 0,31 ммоль), DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль) и DCM (20 мл). После дегазации и продувания азотом в полученную смесь добавляли по каплям Tf₂O (152 мг, 0,54 ммоль) при -10°C и перемешивали при -10°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали с помощью DCM, органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: PE/EA от 10/0 до 10/10) с получением соединения 108-с (120 мг, 50%). LC-MS (ESI): масса/заряд 781,5 (M+H)⁺.

[1111] Синтез соединения 108-b

[1112] В реакционной колбе объединяли 108-с (120 мг, 0,15 ммоль), 67-а (47 мг, 0,30 ммоль), DIPEA (58 мг, 0,45 ммоль) и DMSO (3 мл). Реакционную смесь дегазировали и продували азотом и перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и экстрагировали с помощью

DCM/MeOH (10:1). Органические фазы объединяли, высушивали, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0 до 10/1) с получением соединения 108-b (100 мг, 83%). LC-MS (ESI): масса/заряд 787,1 (M+H)⁺.

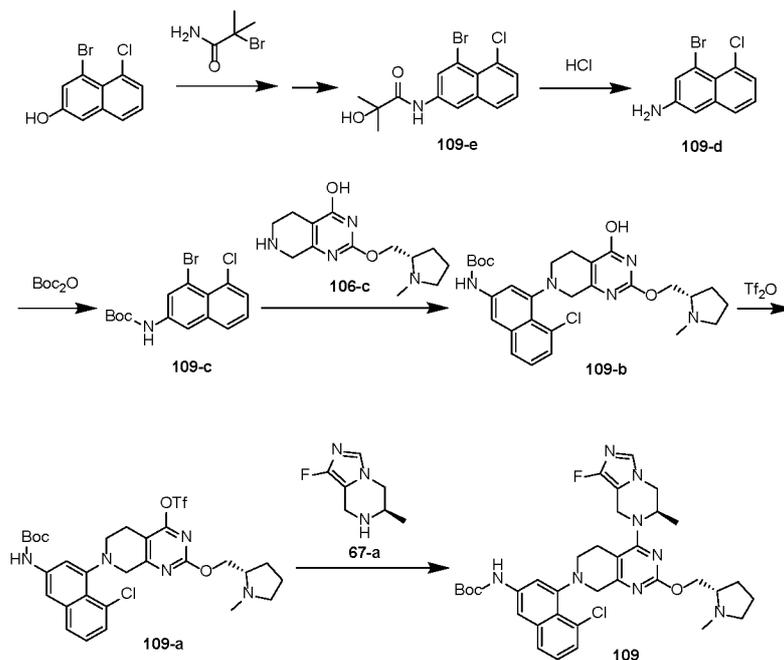
[1113] Синтез соединения 108-a

[1114] В реакционную колбу добавляли 108-b (100 мг, 0,13 ммоль) и ацетонитрил (4 мл). После дегазации и продувания азотом в смесь добавляли раствор хлороводород/1,4-диоксан (1 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционный растворитель концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного соединения 108-a (100 мг). LC-MS (ESI): масса/заряд 743,1 (M+H)⁺.

[1115] Синтез соединения 108

[1116] В реакционную колбу добавляли неочищенное 108-a (100 мг, 0,12 ммоль), DMF (2 мл) и фторид цезия (182 мг, 1,20 ммоль). После дегазации и продувания азотом реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 108 (2 мг, 3%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI): масса/заряд 586,5 (M+H)⁺.

[1117] **Пример 106. Путь синтеза соединения 109**



[1118] Синтез соединения 109-е

[1119] В реакционную колбу последовательно добавляли 4-бром-5-хлор-2-нафтол (15 г, 58,25 ммоль), DMF (100 мл) и гидроксид натрия (6,99 г, 174,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 2-бромизобутирамид (29 г, 174,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. На следующий день в смесь добавляли гидроксид натрия (20,97 г, 524,25 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, гасили водой (1000 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали водой с получением соединения 109-е (неочищенного), которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 342,0 (M+H)⁺.

[1120] Синтез соединения 109-d

[1121] В реакционной колбе объединяли 109-е (неочищенное), этанол (120 мл) и 6 М хлористоводородную кислоту (120 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 90°C в течение 24 часов. На следующий день из реакционной смеси удаляли этанол путем ротационного выпаривания, добавляли воду (200 мл) и этилацетат (300 мл * 2). Водную фазу нейтрализовали до pH 9 с помощью разбавленного раствора гидроксида натрия, экстрагировали этилацетатом (300 мл * 2). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением соединения 109-d (8,6 г, 58%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без очистки. LC-MS (ESI): масса/заряд = 257,9 (M+H)⁺.

[1122] Синтез соединения 109-с

[1123] В реакционной колбе к раствору NaOH (545 мг, 13,65 ммоль) в H₂O (10 мл) добавляли THF (50 мл), 1-бром-3-амино-8-хлорнафталин (700 мг, 2,73 ммоль) и *трет*-бутилдикарбонат (2975 мг, 13,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали с удалением THF, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/EA = от 10/0 до 10/1) с получением соединения 109-с (720 мг, 73%). LC-MS (ESI): масса/заряд 357,5 (M+H)⁺.

[1124] Синтез соединения 109-b

[1125] В реакционной колбе объединяли 106-с (1034 мг, 3,91 ммоль), 109-с (700 мг, 1,96 ммоль), толуол (50 мл), *трет*-бутоксид натрия (940 мг, 9,80 ммоль), Pd₂(dba)₃ (274 мг, 0,30 ммоль) и BINAP (373 мг, 0,60 ммоль). После дегазации и продувания азотом

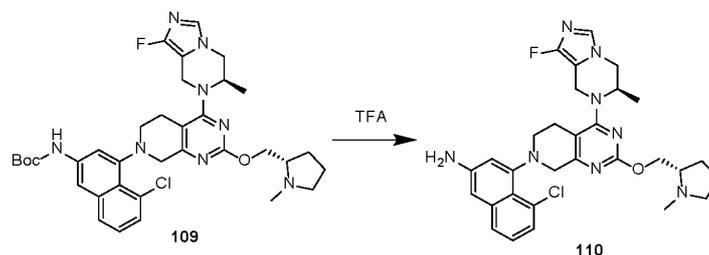
реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0 до 10/1) с получением соединения 109-b (490 мг, 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд 541,1 (M+H)⁺.

[1126] Синтез соединения 109-a

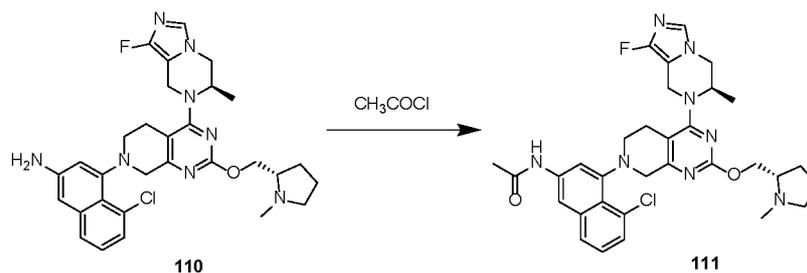
[1127] В реакционной колбе объединяли 109-b (490 мг, 0,91 ммоль), DIPEA (348 мг, 2,70 ммоль) и DCM (40 мл). После дегазации и продувания азотом в реакционную смесь добавляли по каплям Tf₂O (507 мг, 1,80 ммоль) при -10°C в атмосфере азота и перемешивали при -10°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой, экстрагировали с помощью DCM, органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения 109-a (270 мг, 44%). LC-MS (ESI): масса/заряд 673,1 (M+H)⁺.

[1128] Синтез соединения 109

[1129] В реакционной колбе объединяли 109-a (270 мг, 0,40 ммоль), 67-a (124 мг, 0,80 ммоль), DIPEA (155 мг, 1,20 ммоль) и DMSO (5 мл). После дегазации и продувания азотом реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10:1). Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0 до 10/1) с получением соединения 109 (190 мг, 70%). LC-MS (ESI): масса/заряд 678,1 (M+H)⁺.

[1130] Пример 107. Путь синтеза соединения 110**[1131] Синтез соединения 110**

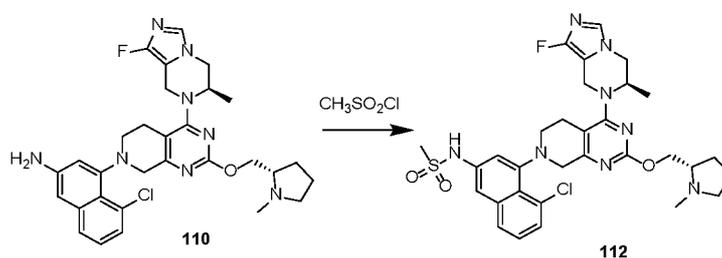
[1132] В реакционную колбу добавляли 109 (180 мг, 0,27 ммоль), TFA (3 мл) и DCM (6 мл). После дегазации и продувания азотом полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, повышали основность с помощью добавления раствора аммиака в метаноле, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0 до 10/1) с получением соединения 110 (110 мг, 72%). LC-MS (ESI): масса/заряд 577,3 (M+H)⁺.

[1133] Пример 108. Путь синтеза соединения 111**[1134] Синтез соединения 111**

[1135] В реакционную колбу добавляли 110 (15 мг, 0,026 ммоль), DCM (6 мл) и DIPEA (8 мг, 0,06 ммоль). После дегазации и продувания азотом в смесь добавляли

ацетилхлорид (3 мг, 0,04 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Повышали основность реакционной смеси с помощью добавления раствора аммиака в метаноле, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH= от 10/0 до 10/1) с получением соединения 111 (6 мг, 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд 619,2 (M+H)⁺.

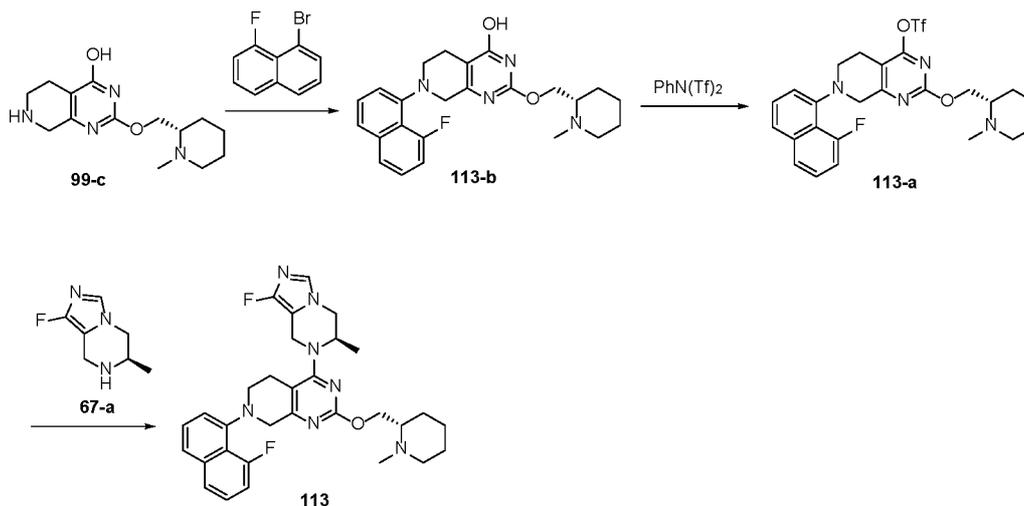
[1136] **Пример 109. Путь синтеза соединения 112**



[1137] Синтез соединения 112

[1138] В реакционную колбу добавляли 110 (15 мг, 0,026 ммоль), DCM (6 мл) и DIPEA (8 мг, 0,06 ммоль). После дегазации и продувания азотом в полученную смесь добавляли метансульфонилхлорид (5 мг, 0,04 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Повышали основность реакционной смеси с помощью добавления раствора аммиака в метаноле, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH= от 10/0 до 10/1) с получением соединения 112 (5 мг, 29%). LC-MS (ESI): масса/заряд 655,2 (M+H)⁺.

[1139] **Пример 110. Путь синтеза соединения 113**



[1140] Синтез соединения 113-b

[1141] В трехгорлую колбу добавляли 99-c (417 мг, 1,5 ммоль), 1-бром-8-фторнафталин (338 мг, 1,5 ммоль), безводный толуол (3 мл), тридифенилфосфиндипалладий (41 мг, 0,04 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (43 мг, 0,08 ммоль) и *tert*-бутоксид натрия (360 мг, 3,75 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, гасили с помощью добавления раствора хлорида аммония (10 мл) при перемешивании, добавляли этилацетат (10 мл) для отделения органического слоя. Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением соединения 113-b (750 мг, 100%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 423,3 (M+H)⁺.

[1142] Синтез соединения 113-a

[1143] В трехгорлую колбу добавляли 113-b (630 мг, 1,5 ммоль, неочищенное), $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (803 мг, 2,25 ммоль), безводный дихлорметан (5 мл), DBU (228 мг, 1,5 ммоль) и DMAP

(9 мг, 0,075 ммоль) при сохранении внутренней температуры ниже 10°C во время добавления. После дегазации и продувания азотом три раза, полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакцию гасили с помощью добавления ледяной воды (10 мл) при перемешивании и добавляли DCM для отделения органического слоя. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и осадок на фильтре промывали дважды дихлорметаном, фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан = от 0/100 до 5/95) с получением соединения 113-а (445 мг, 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 555,2 (M+H)⁺.

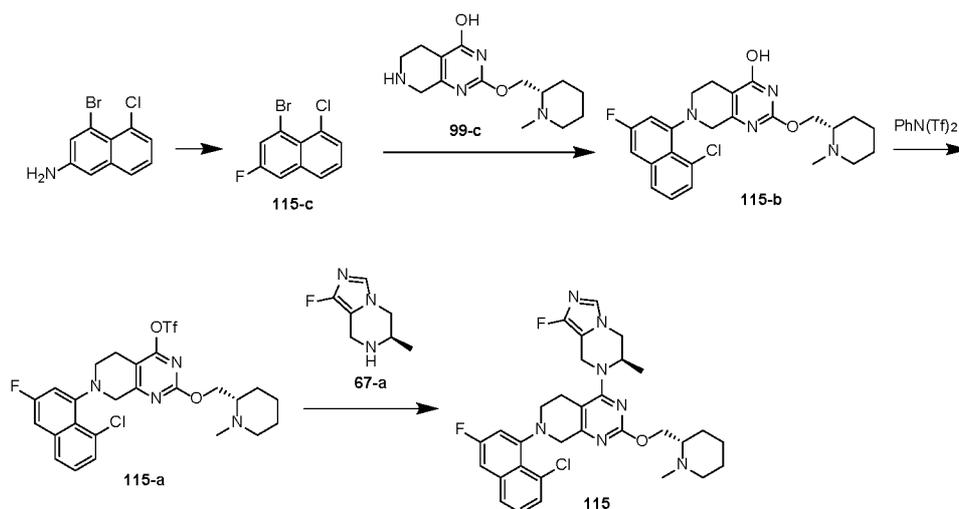
[1144] Синтез соединения 113

[1145] В трехгорлой колбе объединяли 113-а (443 мг, 0,80 ммоль), DMSO (3 мл), 67-а (149 мг, 0,96 ммоль) и DIPEA (134 мг, 1,04 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 24 часов. После добавления в реакционную смесь воды (15 мл) при комнатной температуре осаждалось большое количество серого твердого вещества. Смесь фильтровали и осадок на фильтре очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: аммиак-метанол/дихлорметан = от 0/100 до 7/95) и лиофилизировали с получением соединения 113 (88 мг, 20%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 560,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46–7,39 (m, 2H), 7,18–7,09 (m, 3H), 5,05–4,11 (m, 8H), 3,97–3,94 (m, 1H), 3,80–3,65 (m, 1H), 3,43–3,34 (m, 1H), 3,20–2,78 (m, 2H), 2,65–2,40 (m, 5H), 2,22 (brs, 1H), 1,93–1,89 (m, 1H), 1,82–1,78 (m, 1H), 1,60–1,45 (m, 2H), 1,40–1,25 (m, 5H).

[1146] Способы синтеза подобных соединений

Соединение	Структура	Способ синтеза
106A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 106 , при этом <i>N</i> -метил-D-пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил-L-пролинола.
114		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 113 , при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанола.

[1147] Пример 111. Путь синтеза соединения **115**



[1148] Синтез соединения **115-c**

[1149] В реакционную колбу добавляли 1-бром-3-амино-8-хлорнафталин (500 мг, 1,95 ммоль) и 70% водный раствор гидрофторида пиридина (5 мл, 38,88 ммоль). После дегазации и продувания азотом три раза, в смесь добавляли NaNO_2 (175 мг, 2,53 ммоль) и перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду, экстрагировали с помощью ЕА. Органические фазы

объединяли, высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: PE/EA от 10/0 до 10/1) с получением соединения 115-с (270 мг, 53%).

[1150] Синтез соединения 115-b

[1151] В реакционную колбу добавляли 99-с (205 мг, 0,74 ммоль), толуол (40 мл), BINAP (76 мг, 0,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (56 мг, 0,06 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (295 мг, 3,07 ммоль) и 115-с (159 мг, 0,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол (содержащий NH₃)/дихлорметан от 1/20 до 1/10) и концентрировали с получением соединения 115-b (150 мг, 53%). LC-MS (ESI): масса/заряд 457,3 (M+H)⁺.

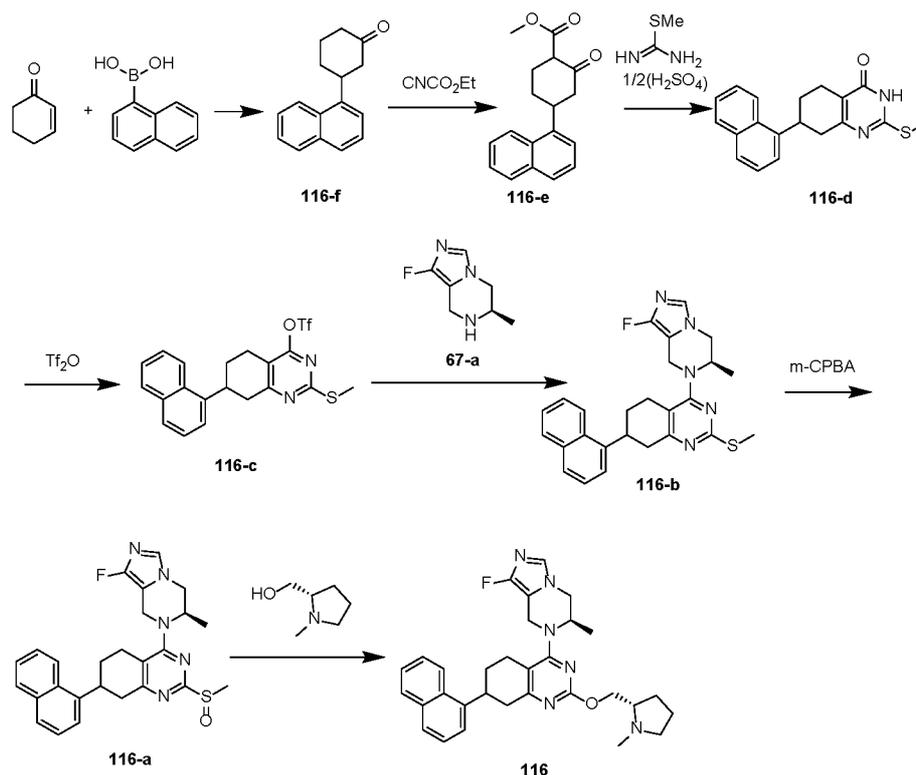
[1152] Синтез соединения 115-a

[1153] В реакционную колбу добавляли 115-b (150 мг, 0,33 ммоль), DBU (50 мг, 0,33 ммоль), DMAP (1 мг, 0,01 ммоль) и дихлорметан (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 10 мин., затем добавляли *N*-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (176 мг, 0,49 ммоль). После добавления реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 180 мин. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл), экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 3), и органическую фазу концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол/дихлорметан от 1/30 до 1/10) с получением соединения 115-a (120 мг, 62%). LC-MS (ESI): масса/заряд 590,2 (M+H)⁺.

[1154] Синтез соединения 115

[1155] В реакционный флакон добавляли 115-а (60 мг, 0,10 ммоль), DMAС (3 мл), 67-а (21 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (80 мг, 0,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 1,5 часа. Реакцию гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом, концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол (с NH₃/дихлорметаном = от 1/20 до 1/10), концентрировали с получением соединения 115 (3,3 мг, 5%). LC-MS (ESI): масса/заряд 594,3 (M+H)⁺.

[1156] Пример 112. Путь синтеза соединения 116



[1157] Синтез соединения 116-f

[1158] В реакционной колбе объединяли 1-борнафталин (2,9 г, 16,86 ммоль), хлорид родиевого димера циклооктадиена (0,50 г, 1,01 ммоль), бикарбонат натрия (4,25 г, 50,58 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (80 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин. После добавления циклогексенона (4,05 г, 42,15 ммоль) реакционную смесь перемешивали при 65°C в атмосфере аргона в течение 12 часов. Смесь фильтровали и органический растворитель концентрировали, водную фазу экстрагировали этилацетатом, очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат от 5/1 до 1/1) и концентрировали с получением соединения 116-f (3,1 г, 82%).

[1159] Синтез соединения 116-e

[1160] В реакционную колбу добавляли 116-f (2,8 г, 12,48 ммоль) и тетрагидрофуран (120 мл) и полученную смесь перемешивали при -78°C в атмосфере азота в течение 30 мин. В смесь медленно добавляли по каплям LDA (7,49 мл, 14,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 60 мин. В реакционную смесь добавляли этилцианоформиат (1,85 г, 18,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили с помощью добавления разбавленного раствора хлористоводородной кислоты (10 мл) и воды (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл * 3), и органические фазы концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат от 10/1 до 1/1) с получением соединения 116-e (2,3 г, 56%).

[1161] Синтез соединения 116-d

[1162] В реакционном флаконе смесь 116-e (920 мг, 3,19 ммоль) и сульфат 2-метил-2-меркаптомочевины (1100 мг, 3,96 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при 0°C, затем

добавляли метоксид натрия (1300 мг, 24,06 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и гасили с помощью добавления разбавленного раствора хлористоводородной кислоты (20 мл) (рН доводили до приблизительно 3) и твердое вещество фильтровали с получением соединения 116-d (710 мг, 71%). LC-MS (ESI): масса/заряд 323,1 (M+H)⁺.

[1163] Синтез соединения 116-c

[1164] В реакционную колбу добавляли 116-d (400 мг, 1,24 ммоль), DIPEA (1000 мг, 7,74 ммоль) и дихлорметан (60 мл) и полученную смесь перемешивали на бане со льдом и солью (-5°C) в течение 15 мин. В смесь медленно добавляли по каплям Tf₂O (620 мг, 2,20 ммоль) и ее перемешивали в течение 60 мин. после добавления. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат 5/1) с получением соединения 116-c (320 мг, 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд 455,1 (M+H)⁺.

[1165] Синтез соединения 116-b

[1166] В реакционный флакон добавляли 116-c (280 мг, 0,62 ммоль), DMAС (5 мл), 67-a (143 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (398 мг, 3,08 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом, органические слои концентрировали до сухого состояния и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: этилацетат/петролейный эфир 1/5 до чистого этилацетата) и концентрировали с получением соединения 116-b (190 мг, 67%). LC-MS (ESI): масса/заряд 460,2(M+H)⁺.

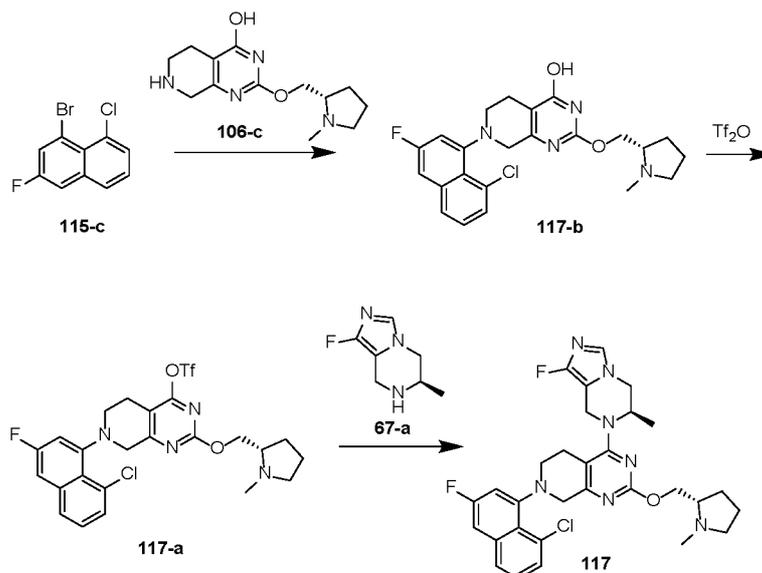
[1167] Синтез соединения 116-а

[1168] Соединение 116-b (190 мг, 0,41 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин., в полученную смесь добавляли *m*-CPBA (160 мг, 0,50 ммоль, с чистотой 85%). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин., смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и органическую фазу концентрировали с получением соединения 116-а (190 мг, 97%). LC-MS (ESI): масса/заряд 476,2 (M+H)⁺.

[1169] Синтез соединения 116

[1170] *N*-Метил-*L*-пролинол (34 мг, 0,34 ммоль) и *трет*-бутанол натрия (32 мг, 0,34 ммоль) добавляли последовательно к раствору соединения 116-а (80 мг, 0,17 ммоль) в толуоле (10 мл) при охлаждении на бане с ледяной водой. Смесь перемешивали в атмосфере азота на бане с ледяной водой в течение 0,5 часа. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: метанол (с аммиаком)/дихлорметан от 1/30 до 1/10) с получением соединения 116 (50 мг, 57%). LC-MS (ESI): масса/заряд 527,3 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,22 (1H, t, *J* = 8,0 Гц), 7,89 (1H, d, *J* = 8,4 Гц), 7,76 (1H, d, *J* = 7,6 Гц), 7,25–7,60 (5H, m), 4,50–4,86 (2H, m), 4,28–4,46 (3H, m), 3,95–4,18 (2H, m), 3,05–3,20 (2H, m), 2,62–2,97 (4H, m), 2,53 (3H, d, *J* = 18,4 Гц), 2,33–2,53 (1H, m), 2,22–2,33 (1H, m), 1,96–2,17 (2H, m), 1,62–1,95 (3H, m), 1,40 (2H, d, *J* = 5,6 Гц), 1,28 (2H, d, *J* = 6,8 Гц).

[1171] **Пример 113. Путь синтеза соединения 117**



[1172] Синтез соединения 117-b

[1173] В реакционную колбу добавляли 106-с (80 мг, 0,30 ммоль), 115-с (86 мг, 0,33 ммоль), толуол (10 мл), *трет*-бутоксид натрия (86 мг, 0,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (27 мг, 0,03 ммоль) и BINAP (37 мг, 0,06 ммоль). После дегазации и продувания азотом полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0 до 10/1) с получением соединения 117-b (80 мг, 60%). LC-MS (ESI): масса/заряд 443,5 (M+H)⁺.

[1174] Синтез соединения 117-a

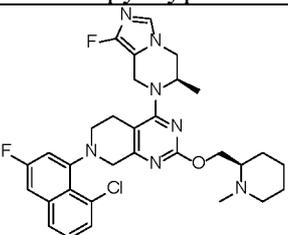
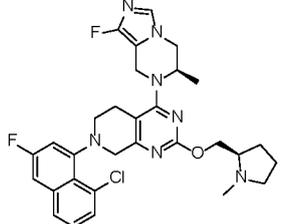
[1175] В реакционную колбу добавляли 117-b (80 мг, 0,18 ммоль), DIPEA (70 мг, 0,54 ммоль) и DCM (20 мл). После дегазации и продувания азотом в полученную смесь добавляли по каплям Tf₂O (101 мг, 0,36 ммоль) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа, гасили водой, экстрагировали с помощью DCM. Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH от 10/0

до 10/1) с получением соединения 117-а (70 мг, 67%). LC-MS (ESI): масса/заряд 575,5 (M+H)⁺.

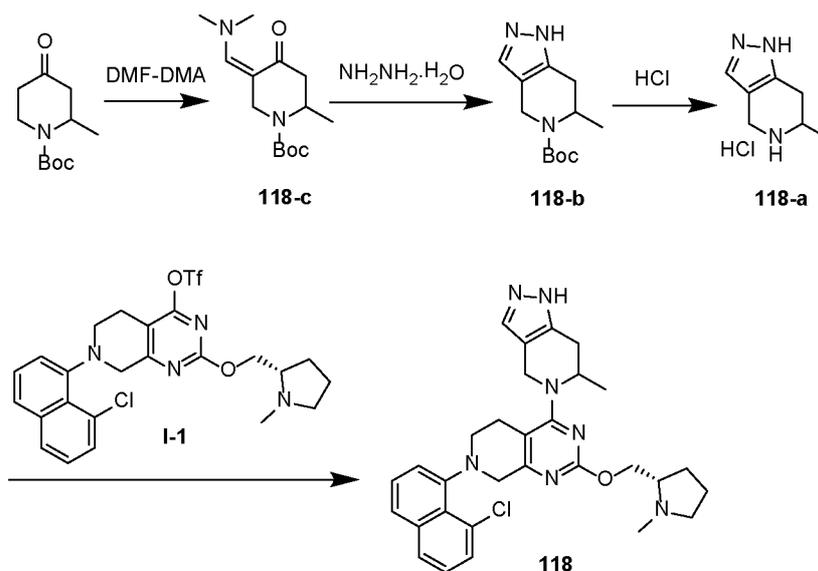
[1176] Синтез соединения 117

[1177] В реакционную колбу добавляли 117-а (70 мг, 0,12 ммоль), 67-а (37 мг, 0,24 ммоль), DIPEA (46 мг, 0,36 ммоль) и DMSO (3 мл). После дегазации и продувания азотом полученную смесь перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 8 часов. К охлажденной реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали раствором DCM/MeOH (10:1), органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: DCM/MeOH = от 10/0 до 10/1) с получением соединения 117 (19 мг, 27%). LC-MS (ESI): масса/заряд 580,8 (M+H)⁺.

[1178] Способы синтеза подобных соединений

Соединения	Структура	Способы синтеза
115A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 115, при этом (<i>R</i>)-1-метилпиперидин-2-метанол использовали вместо (<i>S</i>)-1-метилпиперидин-2-метанола.
117A		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 117, при этом <i>N</i> -метил- <i>D</i> -пролинол использовали вместо <i>N</i> -метил- <i>L</i> -пролинола.

[1179] Пример 114. Путь синтеза соединения 118



[1180] Синтез соединения 118-с

[1181] Соединение 1-*трет*-бутоксикарбонил-2-метилпиперидон (2,0 г, 9,38 ммоль) растворяли в DMF-DMA (20 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, гасили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл * 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 118-с (2,5 г). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без очистки.

[1182] Синтез соединения 118-б

[1183] Гидрат гидразина (800 мкл, 2,98 ммоль) добавляли к раствору неочищенного соединения 118-с (800 мг, 2,98 ммоль) в этаноле (25 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционную смесь, охлажденную до комнатной температуры, концентрировали при

пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM/MeOH=30/1) с получением соединения 118-b (265 мг, 37%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 238,2 [M+1]⁺.

[1184] Синтез соединения 118-a

[1185] Раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 M, 5 мл, 20 ммоль) добавляли к раствору соединения 118-b (55 мг, 0,23 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 118-a (40 мг). LC-MS (ESI): масса/заряд = 138,2 [M+1]⁺.

[1186] Синтез соединения 118

[1187] 118-a (39 мг, 0,28 ммоль) и DIPEA (98 мкл, 0,59 ммоль) добавляли последовательно к раствору соединения I-1 (55 мг, 0,10 ммоль) в DMAС (3 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (основной способ) с получением соединения 118 (26 мг, 46%). LC-MS (ESI): масса/заряд = 544,2 [M+1]⁺.

[1188] Способы синтеза подобных соединений

Соединение	Структура	Способ синтеза	MS (M+H) +
------------	-----------	----------------	------------------

Сравнительное соединение 2'		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 2 , при этом 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин использовали вместо 3-винил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина вместо 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина.	556,3
Сравнительное соединение 3'		Синтезированное в соответствии со способом синтеза соединения 106 , при этом 1-бромнафталин использовали вместо 1-бром-8-фторнафталина и 3-винил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин использовали вместо 67-а.	522,3

[1189] **Пример эффективности 1.** Ингибирование пролиферации для соединений в отношении клеточных линий RAS, измеренное с помощью CTG

[1190] NCI-H358 представляет собой клеточную линию немелкоклеточного рака легкого человека с мутацией KRAS G12C; PANC-1 и AsPC-1 представляют собой клеточные линии рака поджелудочной железы с мутацией KRAS G12D; AGS представляет собой клеточную линию рака желудка с мутацией KRAS G12D; A427 представляет собой клеточную линию рака легкого с мутацией KRAS G12D; THP-1 представляет собой клеточную линию лейкоза с мутацией NRAS G12D; Hs 578T представляет собой клеточную линию рака молочной железы с мутацией HRAS G12D; SW480 представляет собой клеточные линии рака толстой кишки с мутацией KRAS G12V; A375 представляет собой клеточную линию злокачественной меланомы дикого типа. Ингибирующий пролиферацию эффект соединений в отношении различных мутаций оценивали посредством определения ингибирующей пролиферацию активности соединений в отношении таких клеточных линий.

[1191] Анализ проводили либо на 384-луночных планшетах, либо на 96-луночных планшетах. Процедуры являются следующими:

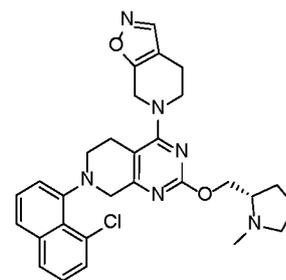
[1192] Клеточные суспензии добавляли в 384- или 96-луночные планшеты (384-луночный планшет: 40 мкл; 96-луночный планшет: 100 мкл) за исключением периферийных лунок. Планшеты инкубировали в инкубаторе с диоксидом углерода в течение ночи. В лунки добавляли полученные соединения (10 градиентов концентрации путем серийного 3-кратного разбавления). Планшеты с клетками инкубировали в инкубаторе с диоксидом углерода в течение 120 часов. Реагент CellTiter Glo (384-луночный планшет: 25 мкл; 96-луночный планшет: 100 мкл) добавляли в 384- или 96-луночные планшеты. Планшеты встряхивали в течение 10 минут вдали от света и инкубировали в течение 10 минут. Планшеты считывали посредством системы EnVision. Строили кривые ингибирования с применением XLFit и рассчитывали значения IC_{50} . Результаты активности иллюстративных соединений представлены в таблицах 1–3 ниже. “Значение $IC_{50} > 10 \mu M$ ” обозначено “*”, “ $10 \mu M \geq \text{значение } IC_{50} > 1 \mu M$ ” обозначено “**”, “ $1 \mu M \geq \text{значение } IC_{50} > 100 \text{ нМ}$ ” обозначено “***” и “значение $IC_{50} \leq 100 \text{ нМ}$ ” обозначено “****”.

[1193] Таблица 1. Ингибирующая пролиферацию активность иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении клеток RAS

Соединение №	IC_{50} (H358)	IC_{50} (AsPC-1)	IC_{50} (AGS)	IC_{50} (A427)	IC_{50} (Hs 578T)	IC_{50} (THP-1)	IC_{50} (A375)
1	***	***	---	***	---	---	***
2	**** (0,063)	*** (0,139)	**** (0,092)	**** (0,070)	*** (0,237)	**** (0,067)	*** (0,167)
3	***	**	---	---	---	---	**
4	**	**	---	***	---	---	***

5	**	**	---	---	---	---	**
6	***	***	---	***	---	---	***
7	***	**	---	***	---	---	***
8	**	**	---	***	---	---	***
9	****	****	****	****	---	---	***
10	***	***	---	***	---	---	***
11	***	***	---	***	---	---	***
14	***	***	---	***	---	---	***
16	***	****	---	****	---	---	***
17	***	***	---	***	---	---	***
18	****	***	****	---	***	***	***
20	***	**	***	---	**	***	**
21	****	***	****	---	***	***	***
22	****	****	****	---	***	****	****
23	***	***	***	---	**	***	***
24	***	**	**	---	*	***	***
27	***	***	***	---	**	***	**
28	***	***	***	---	**	***	***
29	****	****	****	---	***	***	***
30	***	***	***	---	**	***	***
31	***	***	***	---	**	***	**

32	***	**	**	---	**	**	**
33	****	***	****	---	***	****	***
34	***	***	***	---	**	***	**
35	***	**	**	---	**	**	**
40	***	---	***	---	---	---	***
41	***	---	****	---	---	---	***
Сравнительное соединение 1'	* (17,169)	* (39,690)	---	---	---	---	* (22,715)



[0917] Сравнительное соединение 1' представляет собой:

[0918] **Пример эффективности 2**

[0919] Таблица 2. Ингибирующая пролиферацию активность соединения 2 в отношении клеток RAS (процедуры являются такими, как описано выше)

Клеточная линия	IC ₅₀ H358 (G12C)	IC ₅₀ A549 (G12S)	IC ₅₀ AGS (G12D)	IC ₅₀ RPMI 8226 (G12A)	IC ₅₀ SW480 (G12V)	IC ₅₀ NCI-H647 (G13D)	IC ₅₀ PANC-1 (G12D)	IC ₅₀ A375 (дикого типа)
Соединение 2 IC ₅₀ (мкМ)	0,063	0,253	0,092	0,128	0,098	0,115	0,193	0,167
Соединение 22 IC ₅₀ (мкМ)	0,073	---	0,054	---	---	---	---	0,096
Соединение 44 IC ₅₀ (мкМ)	0,033	---	0,024	---	0,025	---	---	0,036

Сравнительное соединение 2' IC₅₀ (мкМ)	1,230	---	1,480	---	---	---	---	1,611
Сравнительное соединение 3' IC₅₀ (мкМ)	1,044	---	1,183	---	---	---	---	1,503

[0920] Таблица 3. Ингибирующая пролиферацию активность иллюстративных соединений по настоящему изобретению в отношении клеток RAS (процедуры являются такими, как описано выше)

Соединение №	IC₅₀ (H358)	IC₅₀ (AGS)	IC₅₀ (SW480)	IC₅₀ (A375)
43	***	***	---	---
44	****	****	****	****
49	***	***	**	**
50	**	**	**	**
52	***	***	**	**
53	**	**	**	**
57	****	****	****	***
58	****	****	****	***
59	***	***	****	***
60	***	***	***	**
63	****	****	****	***
64	****	****	****	****
66	****	****	**	***
67	****	****	****	****
68	****	****	****	***
69	****	****	****	****
70	****	****	***	***
71	**	***	**	**
74	**	***	**	**
77	****	****	****	****
78	****	****	****	****
79	---	****	****	****
80	---	****	****	****
82	**	****	**	***
83	****	****	****	**
84	**	***	**	**
85	**	***	**	**
86	****	****	****	****
87	****	****	****	****
88	****	****	****	***
89	**	**	**	**
91	****	****	****	****
92	****	****	****	****
93	****	****	****	****

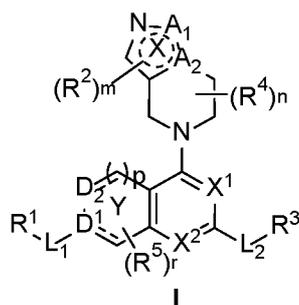
94	**	***	**	**
96	---	****	****	---
97	****	****	****	***
98	****	****	****	****
99	****	****	****	****
101	****	****	****	****
102	****	****	****	****
103	****	****	****	****
104	**	**	**	**
105	****	****	****	****
106	****	****	****	****
107	****	****	****	****
108	**	****	****	**
109	**	**	**	**
110	****	****	****	****
111	**	**	**	**
112	**	**	**	**
113	****	****	****	****
115	****	****	****	****
116	**	****	****	**
117	****	****	****	****
118	**	****	****	**

[0921] Результаты показывают, что такие структуры обладают очевидной ингибирующей активностью в отношении различных RAS, и они являются перспективными для применения в предупреждении и лечении заболеваний, связанных с RAS.

[0922] Хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны выше, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие варианты осуществления являются только иллюстративными, и что множество изменений или модификаций может быть внесено в такие варианты осуществления без отступления от принципов и сущности настоящего изобретения. Объем охраны настоящего изобретения, следовательно, определяется прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;



представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A_1 представляет собой CH, O или N; A_2 представляет собой C или N;

m равняется 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-OR^{2a}$, $-C(=O)R^{2b}$, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)OR^{2d}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , C_{6-20} арил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома,

независимо выбранные из O, S и N", замещенный одним или более R²⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R²⁻¹, R²⁻², R²⁻³, R²⁻⁴ и R²⁻⁵ независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкил-O-, -C(=O)R³¹, -NR³²R³³, -C(=O)OR³⁴ или -C(=O)NR³⁵R³⁶;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c1}, R^{2c2}, R^{2d}, R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵ и R³⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

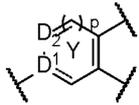
n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R⁴ независимо представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, C₁₋₆алкил-O-, O=, -C(=O)OR^{4a} или -C(=O)NR^{4b}R^{4c}; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R⁴ соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N;

R⁴⁻¹ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, -NR⁴ⁱR^{4j}, -C(=O)OR^{4d} или -C(=O)NR^{4e}R^{4f};

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f}, R⁴ⁱ и R^{4j} независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

p равняется 0 или 1;



представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил; где D¹ представляет собой C, CH или N; D² представляет собой $\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$, где Z₁ и Z₂ независимо представляют собой связь, CH, CH₂, O, S, N или NH;

r равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R⁵ независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алкил;

X¹ и X² независимо представляют собой CR^b или N, и X¹ и X² одновременно не представляют собой CR^b;

L₁ представляет собой связь, -C(=O)- или C₁₋₆алкилен;

R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, C₈₋₁₁бензоциклоалкенил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹, или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R¹⁻²; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой галоген, -OR^c, циано, -C(=O)R¹¹, -NR¹²R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из

О и N^o”, С₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, С₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻¹, С₁₋₆алкил-О, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻², С₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻³, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁴, С₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁵, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁶; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными; или, если число R¹⁻¹ или R¹⁻² составляет более чем один, два необязательные R¹⁻¹ или R¹⁻² соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин;

R^c, R¹² и R¹³ независимо представляют собой водород, С₁₋₆алкил, -C(=O)R^{c1}, -C(=O)OR^{c2}, -C(=O)NR^{c3}R^{c4} или -SO₂R^{c5}; R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой водород, С₁₋₆алкил, С₃₋₁₀циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, С₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, С₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻¹, С₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻², “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻³, С₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁴, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из О и N^o”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$ или $-C(=O)NR^{25}R^{26}$;

R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{14} , R^{24} , R^{15} , R^{25} , R^{16} и R^{26} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

L_2 представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-C(=O)-$, $-O(R^{L-1})_{n1}-$, $-S(R^{L-2})_{n2}-$ или $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$; R^{L-1} , R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C_{1-6} алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; $n1$, $n2$ и $n3$ независимо равняются 0 или 1;

R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-3} , $-OR^d$, $-SR^{d1}$, $-NR^{e1}R^{e2}$ или $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

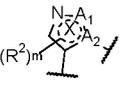
R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, галоген, O=, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой дейтерий, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

2. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 1, где m равняется 0 или 1;

и/или в  A_1 представляет собой CH или N , и A_2 представляет собой N ; или A_1 представляет собой O , и A_2 представляет собой C ; или A_1 представляет собой NH , и A_2 представляет собой C ;

и/или R^2 представляет собой $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-20} арил или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O , S и N ”;

и/или R^{2-1} представляет собой гидроксил;

и/или R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород;

и/или n равняется 0 или 1;

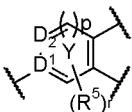
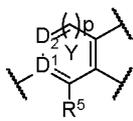
и/или R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , или C_{1-6} алкил- O -;

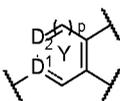
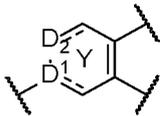
и/или R^{4-1} независимо представляет собой циано;

и/или D^1 представляет собой C или N ;

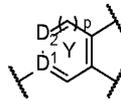
и/или в D_2 любой из Z_1 и Z_2 представляет собой CH , CH_2 , O , S или N , а другой представляет собой связь;

и/или r равняется 0 или 1;

и/или  представляет собой  ;

и/или, если r равняется 1, то  представляет собой  , который представляет собой фенил, “6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “6-членный гетероарил, содержащий

1–2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”;

и/или, если r равняется 0, то  представляет собой тиофенил;

и/или R^5 независимо представляет собой галоген;

и/или X^1 и X^2 независимо представляют собой N;

и/или L_1 представляет собой связь или $-C(=O)-$;

и/или R^1 представляет собой C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , C_{8-11} бензоциклоалкенил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} ;

и/или R^{1-1} независимо представляет собой галоген, $-NR^{12}R^{13}$, $-OR^c$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_{3-10} циклоалкил или C_{1-6} алкил-O-, замещенный одним или более R^{1-1-2} , или, если число R^{1-1} составляет более чем один, два

необязательные R^{1-1} соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин;

и/или R^c представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$;

и/или R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-SO_2R^{c5}$;

и/или R^{1-1-1} независимо представляет собой галоген;

и/или R^{1-1-2} независимо представляет собой C_{1-6} алкил-О-;

и/или R^{1-2} независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

и/или в $R^c R^{c1}$ независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1-1} , или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-1} представляет собой $-NR^{22}R^{23}$, R^{22} и R^{23} независимо представляют собой водород; R^{4-1-4} независимо представляет собой $-NR^{22}R^{23}$ или C_{1-6} алкил, R^{22} и R^{23} независимо представляют собой водород;

и/или в $R^c R^{c2}$ представляет собой C_{1-6} алкил;

и/или в $R^c R^{c3}$ и R^{c4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-4} независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

и/или в R^{12} и R^{13} R^{c1} , R^{c2} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

и/или L_2 представляет собой связь или $-O(R^{L-1})_{n1-}$;

и/или R^{L-1} независимо представляет собой C_{1-6} алкилен;

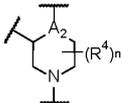
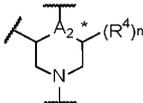
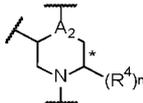
и/или n_1 равняется 0 или 1;

и/или R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил или $-NR^{e1}R^{e2}$;

и/или R^{3-1} независимо представляет собой $-NR^{e5}R^{e6}$ или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , R^{3-1-1} независимо представляет собой $-NR^{e10}R^{e11}$, R^{e5} , R^{e6} , R^{e10} и R^{e11} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

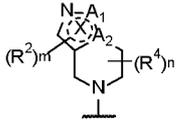
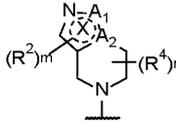
и/или R^{3-2} представляет собой C_{1-6} алкил, галоген, $-NR^{e5}R^{e6}$, $O=$ или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , R^{e5} и R^{e6} независимо представляют собой C_{1-6} алкил; R^{3-1-1} представляет собой галоген или дейтерий;

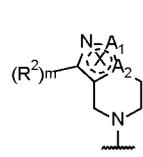
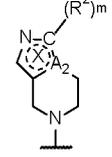
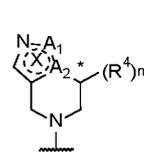
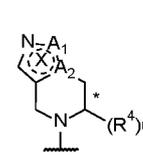
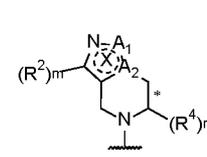
и/или R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

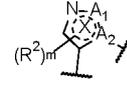
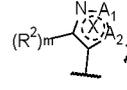
и/или, если n равняется 1, то  представляет собой  или ,

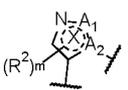
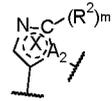
где  представляет собой R-конфигурацию, S-конфигурацию или их смесь.

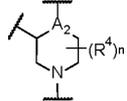
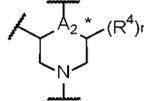
3. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 1, где

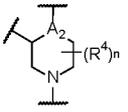
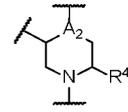
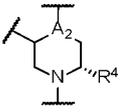
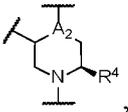
в  m и n независимо равняются 0 или 1, и  представляет

собой , , ,  или , где , где  представляет собой R-конфигурацию, S-конфигурацию или их смесь;

и/или, если  представляет собой , то R² представляет собой -CN, C₁-алкил, галоген, -C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}, C₃₋₁₀циклоалкил, C₆₋₂₀арил или 5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N; если

 представляет собой , то R² представляет собой -CN, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R²⁻¹, галоген, -NR^{2c1}R^{2c2}, C₃₋₁₀циклоалкил или C₆₋₂₀арил;

и/или, если  представляет собой , и n равняется 1, то R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹, или C₁₋₆-алкил-O-; если

 представляет собой ,  или , и n равняется 1, то R⁴ представляет собой C₁₋₆-алкил;

и/или D¹ представляет собой C, и в D₂ любой из Z₁ и Z₂ представляет собой CH или N, а другой представляет собой связь; или D¹ представляет собой CH, и в D₂ любой из Z₁ и Z₂ представляет собой O или CH₂, а другой представляет собой связь; или D¹ представляет

собой N, и в D₂ любой из Z₁ и Z₂ представляет собой CH₂, а другой представляет собой связь;

и/или в , если L₂ представляет собой связь, то R³ представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”;

или, если L₂ представляет собой -O(R^{L-1})_{n1}-, то R³ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻¹, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², C₁₋₆алкил или -NR^{e1}R^{e2};

и/или, если R³ представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², то R³⁻² представляет собой C₁₋₆алкил;

и/или в , если L₁ представляет собой связь, то R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹, C₈₋₁₁бензоциклоалкенил, 5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N, или 5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N, замещенный одним или более R¹⁻²; или, если L₁ представляет собой -C(=O)-, то R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹.

4. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по любому из пп. 1-3, где

если R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{2-1} , представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-бутил*, изобутил или *трет-бутил*, например метил;

и/или, если R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил, то C_{2-6} алкенил представляет собой винил, пропенил или аллил;

и/или, если R^2 представляет собой C_{2-6} алкинил, то C_{2-6} алкинил представляет собой C_{2-6} алкинил, например этинил, пропинил или пропаргил;

и/или, если R^2 представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например бром;

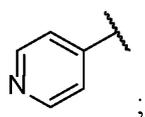
и/или, если R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , то C_{3-10} циклоалкил и C_{3-10} циклоалкил в C_{3-10} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{2-2} , представляют собой циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил, например циклопропил;

и/или, если R^2 представляет собой “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , то “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” и “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” в “4–10-членном гетероциклоалкиле, содержащем 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенном одним или

более R^{2-3} , представляют собой 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N;

и/или, если R^2 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{2-4} , представляют собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил, в качестве другого примера фенил;

и/или, если R^2 представляет собой “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} , то “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” и “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” в “5–12-членном гетероариле, содержащем 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенном одним или более R^{2-5} , представляют собой 5–6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O, S или N, например пиридинил, в качестве другого примера



и/или, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

и/или, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил, например метил;

и/или, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{2-6} алкенил, то C_{2-6} алкенил представляет собой винил, пропенил или аллил;

и/или, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{2-6} алкинил, то C_{2-6} алкинил представляет собой этинил, пропинил или пропаргил;

и/или, если R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, например метил;

и/или, если R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, например метил;

и/или, если R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, например метил;

и/или, если R^4 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{4-1} , представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, например метил;

и/или, если R^4 представляет собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, например метил;

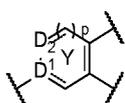
и/или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, и два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо, при этом 3–8-членное карбоциклическое кольцо представляет собой 3–6-членное карбоциклическое кольцо, и карбоциклическое кольцо представляет собой моноциклический циклоалкил или циклоалкил с мостиковой связью;

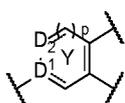
и/или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, и два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют “3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, при этом “3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой 3–6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом, представляющий собой O, S или N;

и/или, если R^{4+1} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

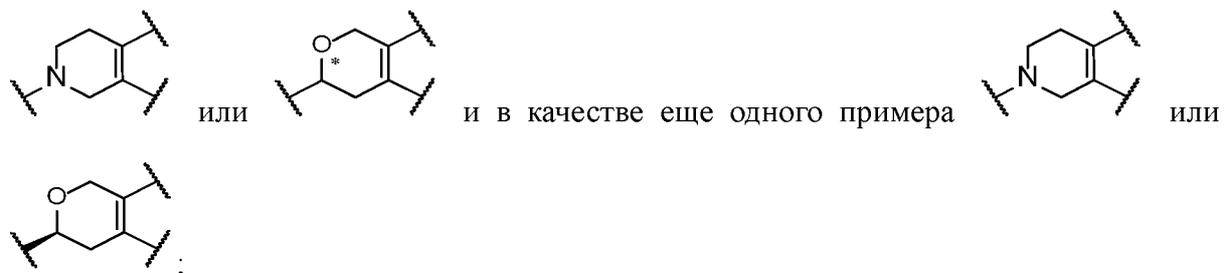
и/или, если R^{4+1} независимо представляет собой C_{1-6} алкил-O-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-O- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-*бутил, изобутил или *трет-*бутил;

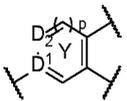
и/или, если R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-*бутил, изобутил или *трет-*бутил;

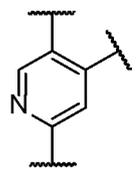


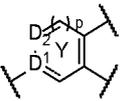
и/или, если  представляет собой “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, то “5–7-членный

гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой 6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N, например “6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N”, в качестве другого примера



и/или, если  представляет собой “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, то “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой “6-членный гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и

N”, например пиридинил, в качестве другого примера  ;

и/или, если  представляет собой 5–7-членный циклоалкенил, то 5–7-членный циклоалкенил представляет собой циклопентенил или циклогексенил;

и/или, если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например фтор;

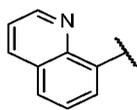
и/или, если R^5 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил;

и/или, если L_1 представляет собой C_{1-6} алкилен, то C_{1-6} алкилен представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-C(CH_3)_2CH_2-$;

и/или, если R^1 представляет собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{1-1} , представляют собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил;

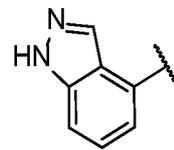
и/или, если R^1 представляет собой C_{8-11} бензоциклоалкенил, то C_{8-11} бензоциклоалкенил представляет собой бензоциклобутенил, бензоциклопентенил или бензоциклогексенил;

и/или, если R^1 представляет собой “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} , то “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” и “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” в “5–12-членном гетероариле, содержащем 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенном одним или более R^{1-2} , представляют собой “5–9-членный гетероарил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, например “5–9-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, в качестве другого примера хиолинил и в



качестве еще одного примера ; в качестве другого примера “9-членный

гетероарил, содержащий 2 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N⁺, в качестве



другого примера индазолил и в качестве еще одного примера

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например хлор или бром;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{1-1-1} , представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , то “более R^{1-1-1} ” представляет собой два или три R^{1-1-1} ;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{2-6} алкенил, то C_{2-6} алкенил представляет собой винил, пропенил или аллил;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{2-6} алкинил, то C_{2-6} алкинил представляет собой этинил, пропинил или пропаргил;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, замещенный одним или более R^{1-1-2} , то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- и C_{1-6} алкил-О-, замещенном одним или более R^{1-1-2} , представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{3-10} циклоалкил или C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-3} , то C_{3-10} циклоалкил и C_{3-10} циклоалкил

в C_{3-10} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{1-3} , представляют собой циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил, например циклопропил;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-4} , то “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” и “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” в “5–7-членном гетероциклоалкиле, содержащем 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенном одним или более R^{1-4} , представляют собой 5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-5} , то C_{6-20} арил и C_{6-20} арил в C_{6-20} ариле, замещенном одним или более R^{1-5} , представляют собой C_{6-10} арил, например фенил или нафтил;

и/или, если R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-6} , то “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” и “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N” в “5–7-членном гетероариле, содержащем 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенном одним

или более R^{1-6} , представляют собой “5–6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или N”;

и/или, если два необязательные R^{1-1} или R^{1-2} соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин, при этом 3–8-членный циклический олефин представляет собой циклобутен, циклопентен или циклогексен;

и/или, если R^c , R^{12} и R^{13} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, то C_{1-6} -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил;

и/или, если R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{4-1-1} , то C_{1-6} -алкил и C_{1-6} -алкил в C_{1-6} -алкиле, замещенном одним или более R^{4-1-1} , представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил;

и/или, если R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой C_{3-10} -циклоалкил или C_{3-10} -циклоалкил, замещенный одним или более R^{4-1-2} , то C_{3-10} -циклоалкил и C_{3-10} -циклоалкил в C_{3-10} -циклоалкиле, замещенном одним или более R^{4-1-2} , представляют собой циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил;

и/или, если R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} и R^{c5} независимо представляют собой C_{6-20} -арил или C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} , то C_{6-20} -арил и C_{6-20} -арил в C_{6-20} -ариле, замещенном одним или более R^{4-1-4} , представляют собой C_{6-10} -арил, например фенил или нафтил;

и/или, если R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например фтор;

и/или, если R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-*бутил, изобутил или *трет-*бутил;

и/или, если R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} , R^{1-1-6} , R^{4-1-1} , R^{4-1-2} , R^{4-1-3} , R^{4-1-4} и R^{4-1-5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-*бутил, изобутил или *трет-*бутил;

и/или, если R^{11} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{14} , R^{24} , R^{15} , R^{25} , R^{16} и R^{26} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-*бутил, изобутил или *трет-*бутил;

и/или, если L_2 представляет собой C_{1-6} алкилен, то C_{1-6} алкилен представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-C(CH_3)_2CH_2-$;

и/или, если R^{L-1} , R^{L-2} или R^{L-4} независимо представляет собой C_{1-6} алкилен, то C_{1-6} алкилен представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-C(CH_3)_2CH_2-$, например $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ или $-CH(CH_3)CH_2-$;

и/или, если R^{L-3} представляет собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор-*бутил, изобутил или *трет-*бутил;

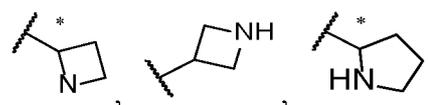
и/или, если R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил или C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , то C_{3-12} циклоалкил и C_{3-12} циклоалкил в C_{3-12} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{3-1} представляют собой C_{3-10} циклоалкил, например циклопропил;

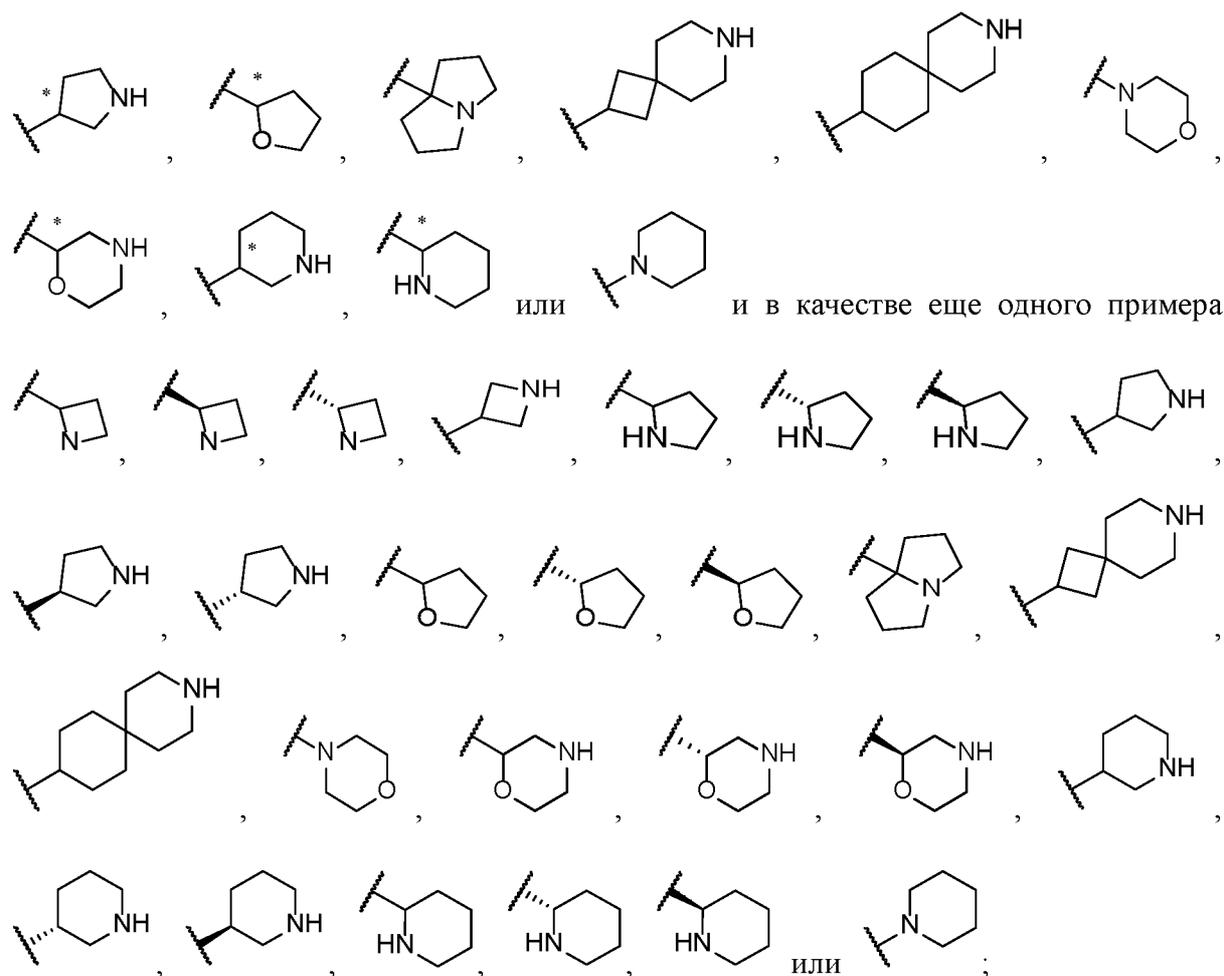
и/или, если R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил или C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , то C_{3-12} циклоалкил и C_{3-12} циклоалкил в C_{3-12} циклоалкиле, замещенном одним или более R^{3-1} , представляют собой моноциклический алкил, циклоалкил с мостиковой связью или спироциклоалкил;

и/или, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой “5–8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”;

[0001] и/или, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” представляет собой моноциклический циклоалкил, спироциклоалкил или конденсированный циклоалкил; например азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, гексагидро-1*H*-пирролизинил, 7-азаспиро[3.5]нонанил, 3-азаспиро[5.5]ундеканил,

морфинил или пиперидинил, в качестве другого примера





и/или, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” в “4–12-членном гетероциклоалкиле, содержащем 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенном одним или более R^{3-2} , представляет собой “5–11-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”;

и/или, если R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , то “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные

и/или, если R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил;

и/или, если R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод, например фтор;

и/или, если R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} , то C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкиле, замещенном одним или более R^{3-1-2} , представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, например метил;

и/или, если R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой C_{3-10} циклоалкил, то C_{3-10} циклоалкил представляет собой циклогексил, циклопентил, циклобутил или циклопропил, например циклопропил;

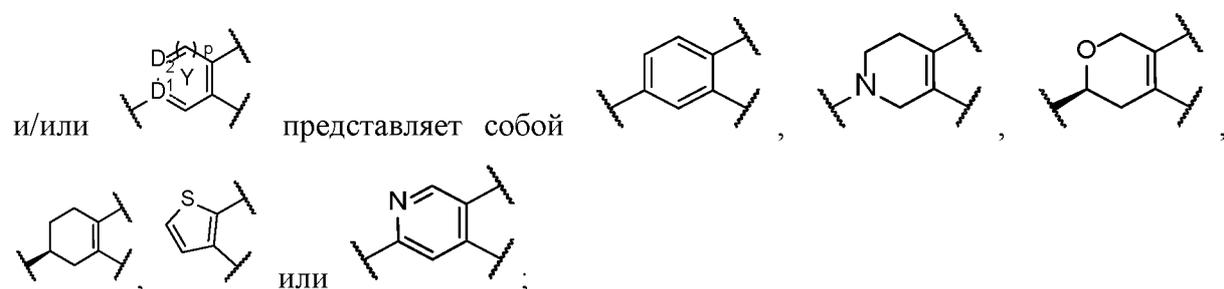
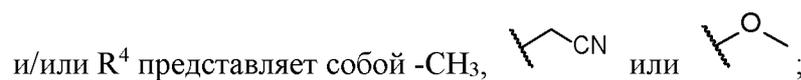
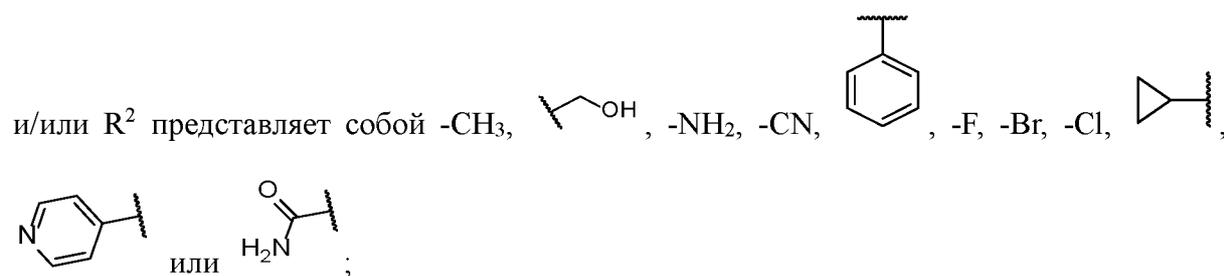
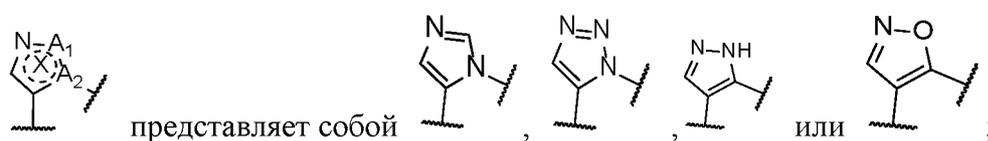
и/или, если R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О и N”, то “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О и N” представляет собой “4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–2 гетероатома, независимо выбранные из О и N”;

и/или, если R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор, бром или йод;

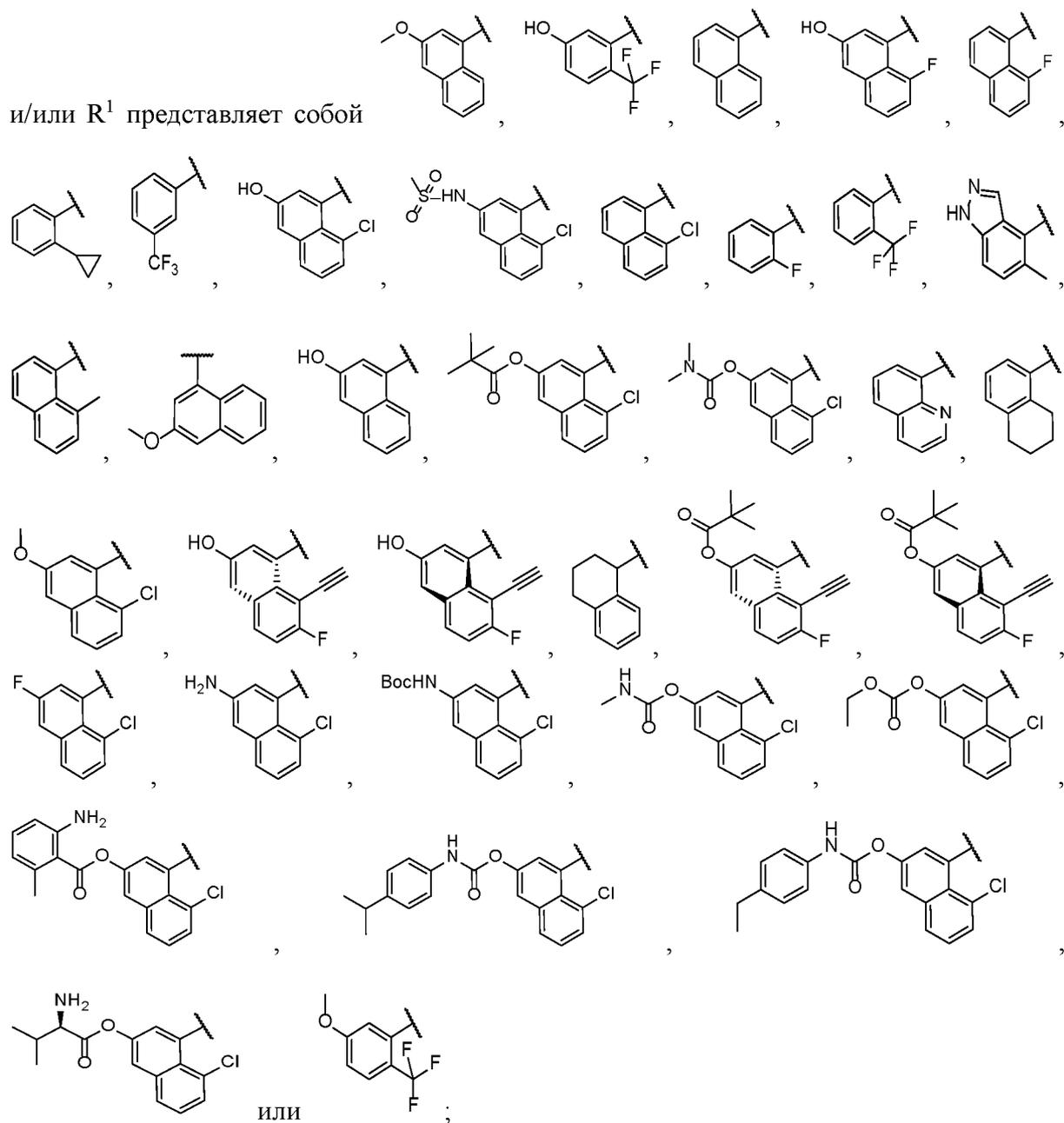
и/или, если R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой C_{1-6} алкил-О-, то C_{1-6} алкил в C_{1-6} алкил-О- представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или трет-бутил;

и/или, если R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, то C_{1-6} алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, *втор*-бутил, изобутил или *трет*-бутил.

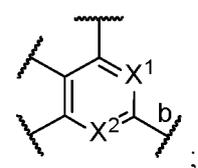
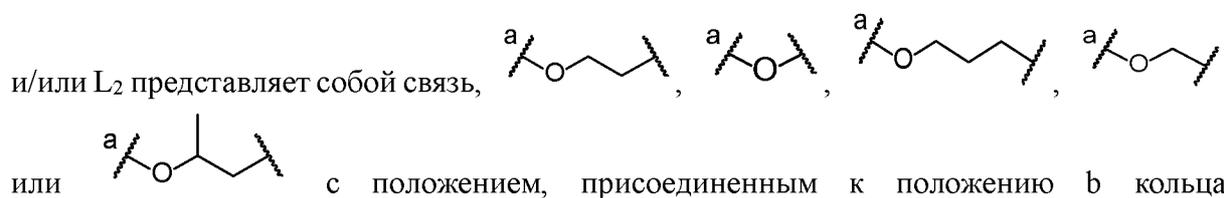
5. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 1, где

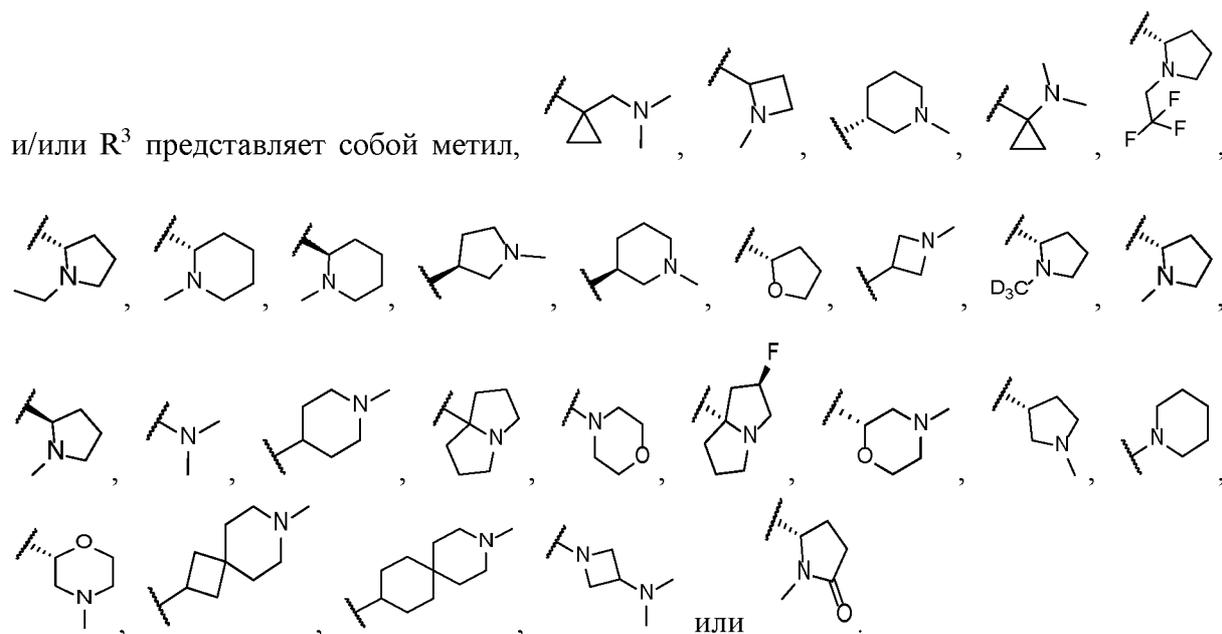


и/или R¹ представляет собой

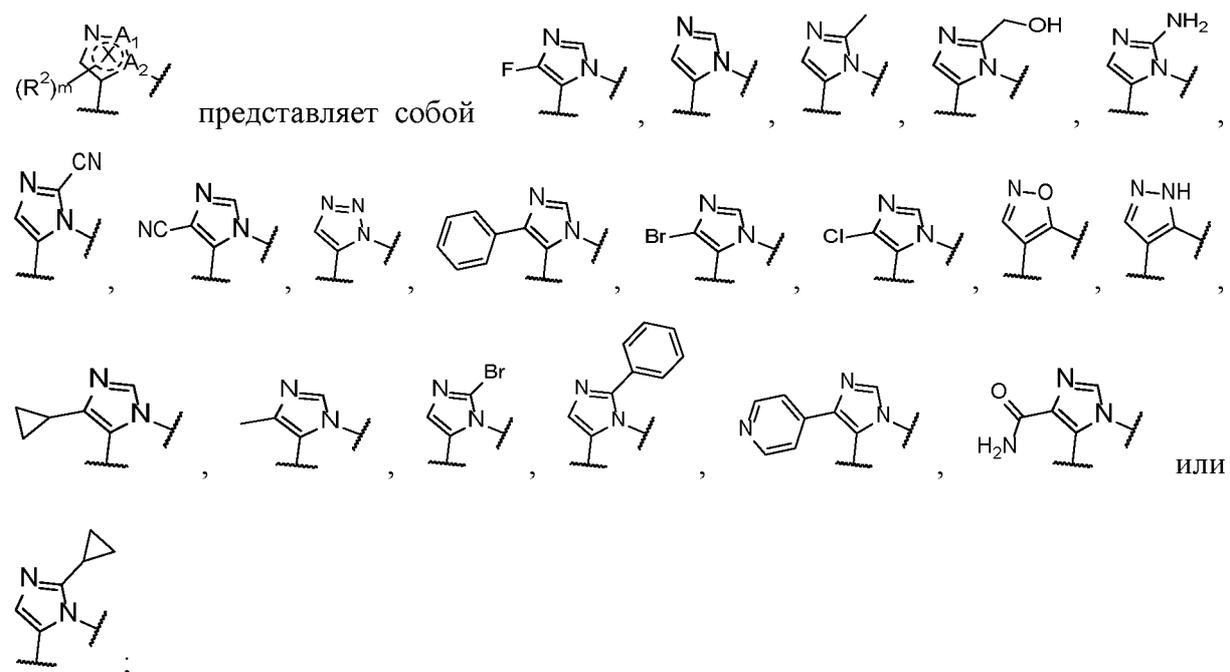


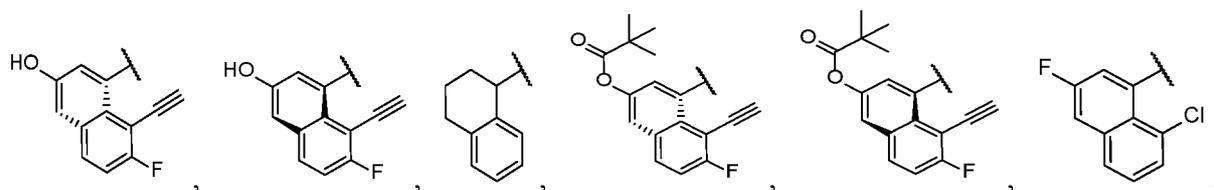
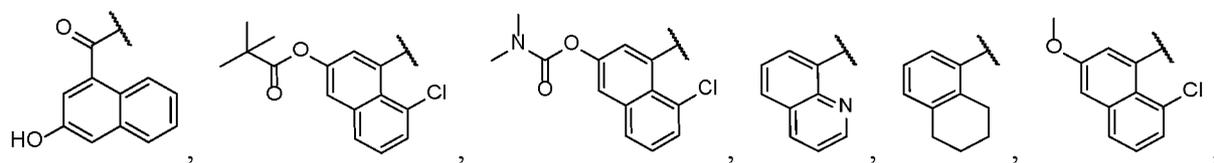
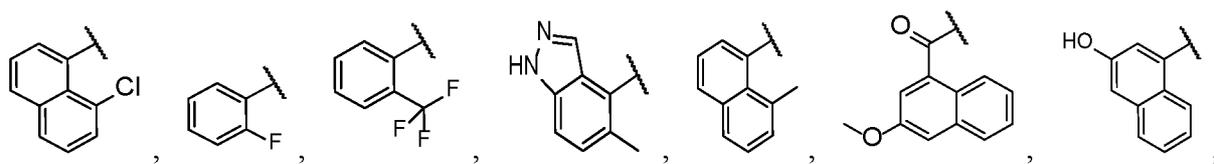
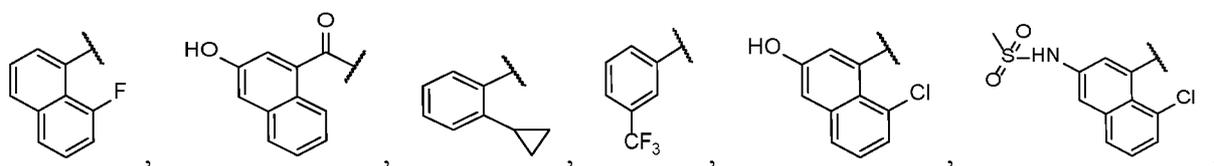
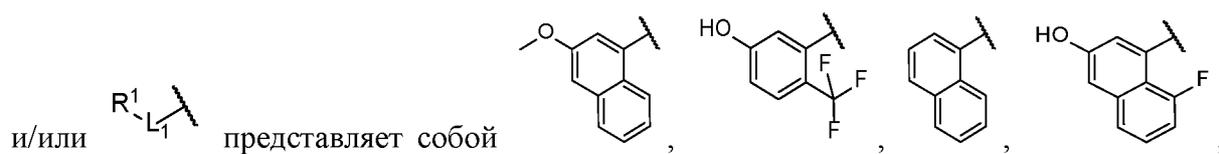
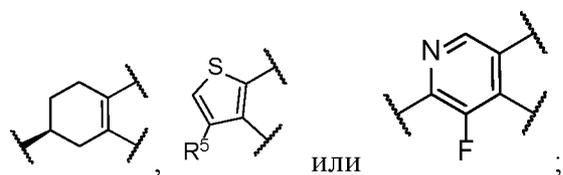
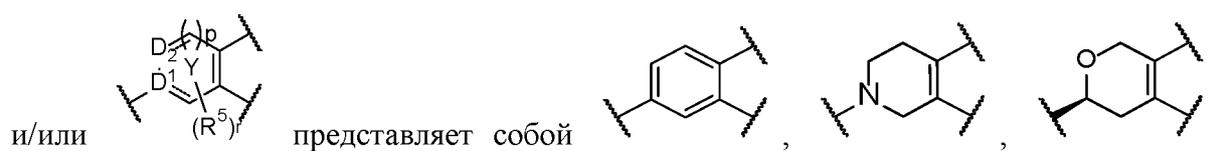
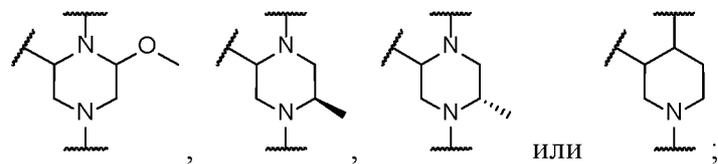
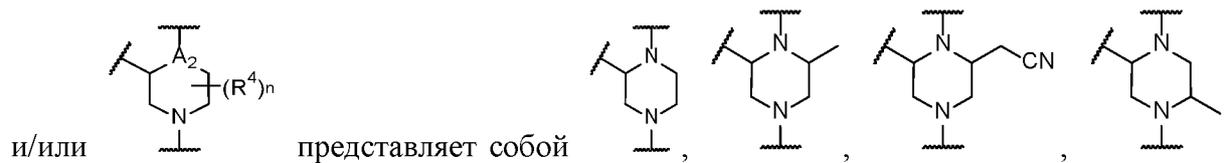
и/или L₂ представляет собой связь,

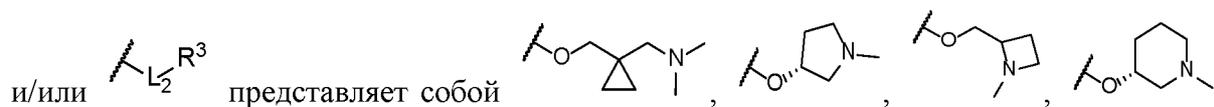
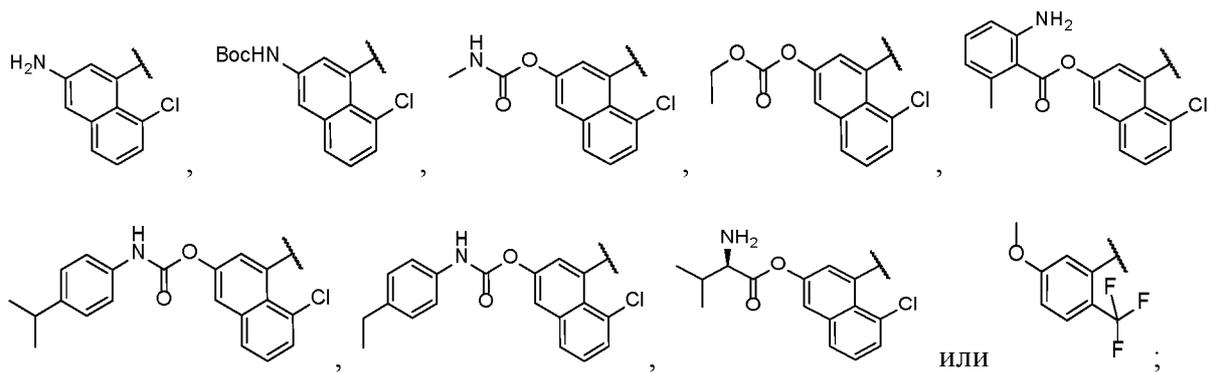




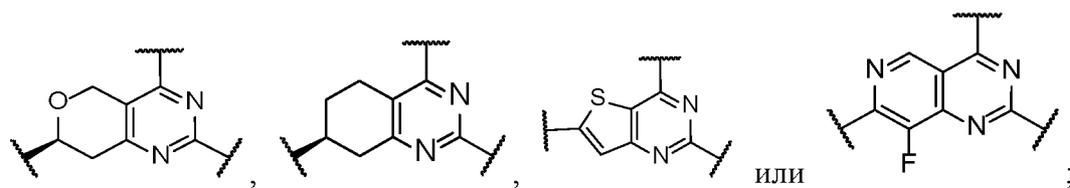
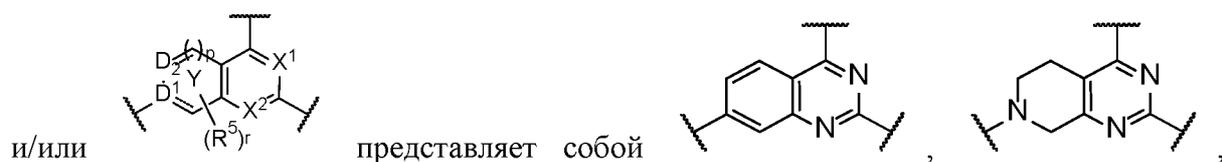
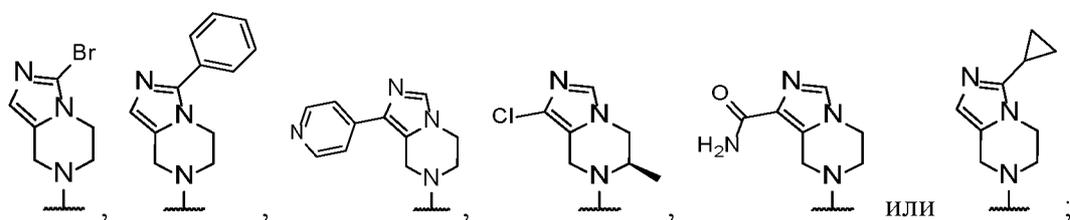
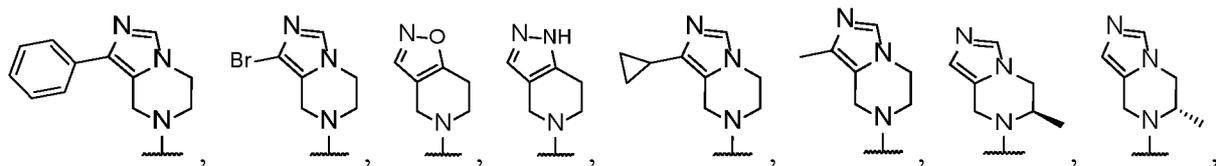
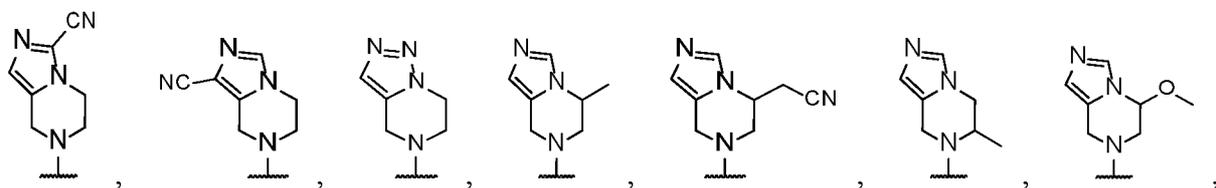
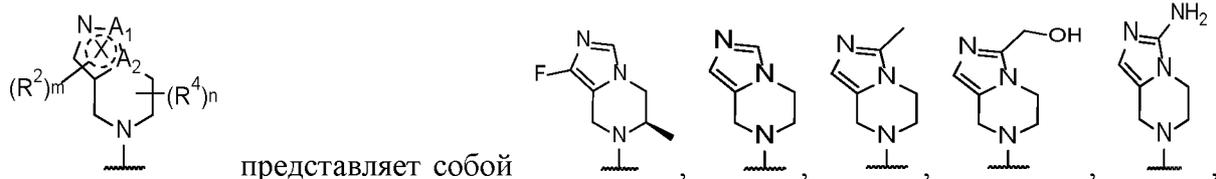
6. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 5, где



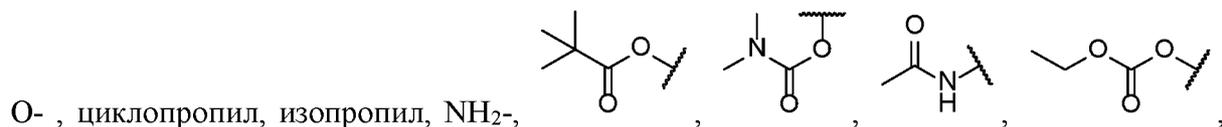


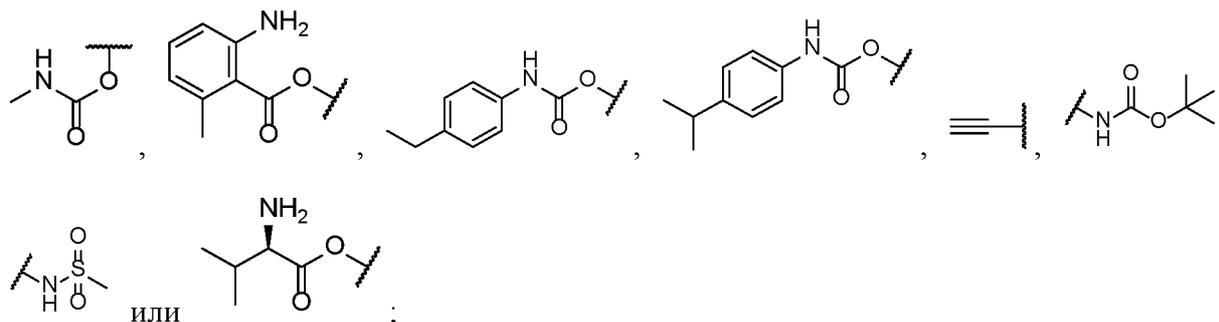


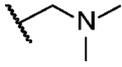
7. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 6, где

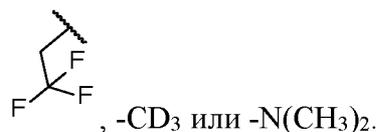


и/или R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой гидроксил, F, Cl, CF_3 , метил, метил-

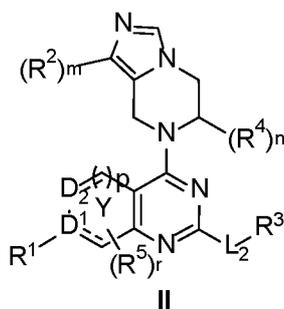




и/или R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой F, O=, , метил, этил,



8. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 1, где азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I характеризуется структурой, показанной ниже:



где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;

m равняется 0 или 1;

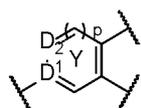
R^2 представляет собой -CN, C₁₋₆алкил, галоген, C₃₋₁₀циклоалкил или C₆₋₂₀арил;

n равняется 0 или 1;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} ;

R^{4-1} независимо представляет собой галоген;

p равняется 0 или 1;



представляет собой фенил, “6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из O и N”, циклогексенил, пиридил или тиофенил; где D^1

представляет собой C, CH или N; D_2 представляет собой $\begin{matrix} \xi \\ \text{---} \\ \xi \end{matrix} \text{---} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{matrix} \xi \\ \text{---} \\ \xi \end{matrix}$, где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, CH, CH_2 , O, S или N;

g равняется 0 или 1;

R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-2} алкил;

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, $-NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-O, замещенный одним или более R^{1-1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными; R^{1-1-2} представляет собой C_{1-6} алкил-O-;

R^c представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный $-NH_2$, C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ;

R^{4-1-4} представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или $-NH_2$;

R^{c2} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{c1}$ или $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

L_2 представляет собой $-O(R^{L-1})_{n1-}$; R^{L-1} представляет собой C_{1-6} алкилен; $n1$ равняется 0 или 1;

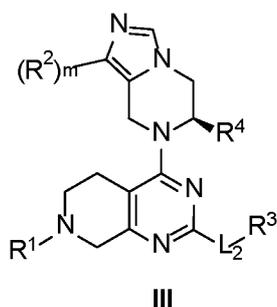
R^3 представляет собой “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , или $-NR^{e1}R^{e2}$; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{3-2} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , или галоген;

R^{3-1-1} независимо представляет собой дейтерий или галоген;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

9. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 8, где азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I характеризуется структурой, показанной ниже:



m равняется 0 или 1;

R^2 представляет собой -CN, C_{1-3} -алкил или галоген;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} -алкил;

R^1 представляет собой нафтил, хинолинил, нафтил, замещенный одним или более R^{1-1} , или хинолинил, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, $-NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил-О, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1-2} представляет собой C_{1-6} -алкил-О-;

R^c представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный $-NH_2$, C_{6-20} -арил или C_{6-20} -арил,

замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой C_{6-20} арил или C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-4} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или $-NH_2$; R^{c2} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{c1}$ или $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} алкил;

L_2 представляет собой $-O(R^{L-1})_{n1}$; R^{L-1} представляет собой C_{1-6} алкилен; $n1$ равняется 1;

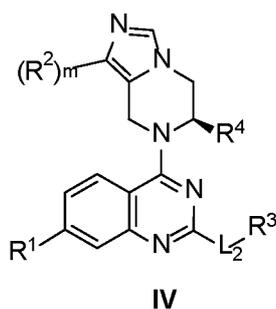
R^3 представляет собой “5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, замещенный одним или более R^{3-2} , или $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{3-2} независимо представляет собой C_{1-2} алкил или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} ;

R^{3-1-1} независимо представляет собой дейтерий;

R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

10. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 8, где азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I характеризуется структурой, показанной ниже:



m равняется 0 или 1;

R^2 представляет собой -CN, C_{1-3} -алкил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил;

R^1 представляет собой нафтил, хиолинил, нафтил, замещенный одним или более R^{1-1} , или хиолинил, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, $-NR^{12}R^{13}$, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкил-О, замещенный одним или более R^{1-1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1-2} представляет собой C_{1-6} -алкил-О-;

R^c представляет собой водород, C_{1-6} -алкил, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный $-NH_2$, C_{6-20} -арил или C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой C_{6-20} -арил или C_{6-20} -арил, замещенный одним или более R^{4-1-4} ; R^{4-1-4} представляет собой галоген, C_{1-6} -алкил или $-NH_2$; R^{c2} представляет собой C_{1-6} -алкил;

R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, $-C(=O)R^{c1}$ или $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} и R^{c5} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил;

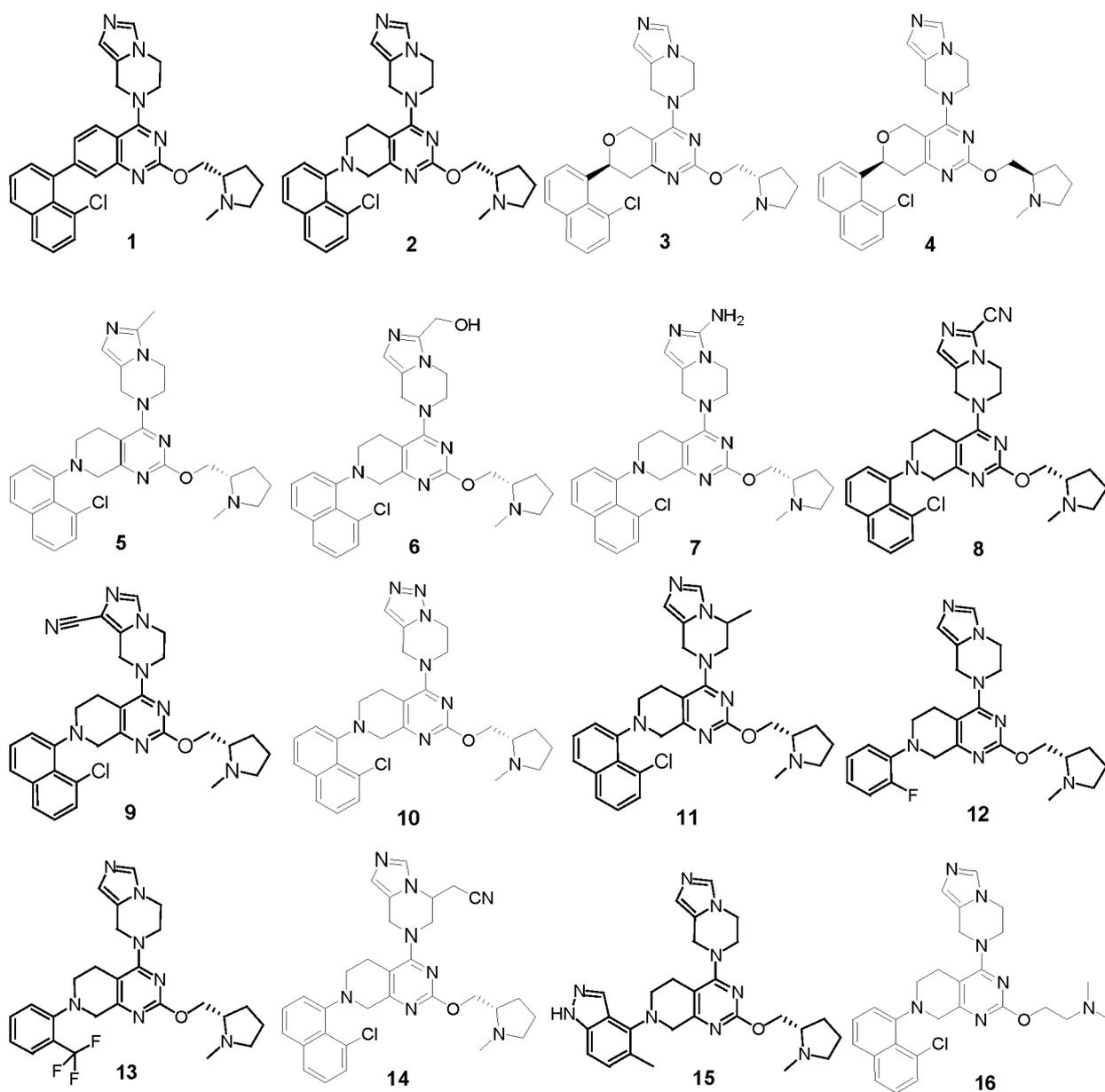
L_2 представляет собой $-O(R^{L-1})_{n1}$; R^{L-1} представляет собой C_{1-6} -алкилен; $n1$ равняется 1;

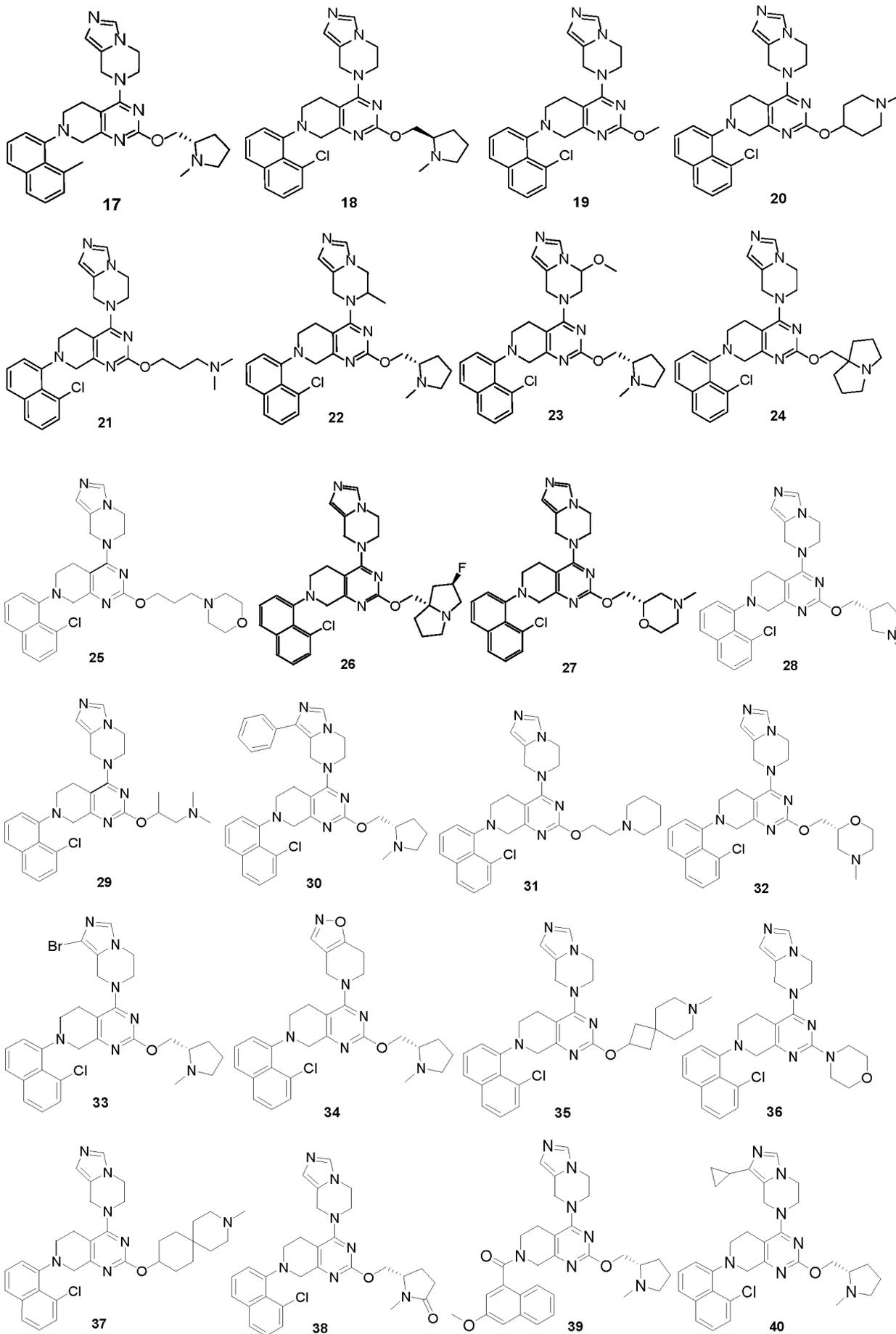
R^3 представляет собой “5–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой N”, замещенный R^{3-2} , или $-NR^{e1}R^{e2}$;

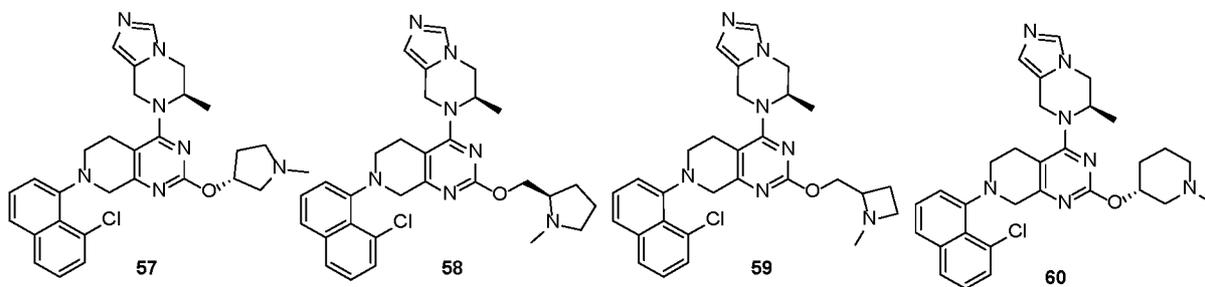
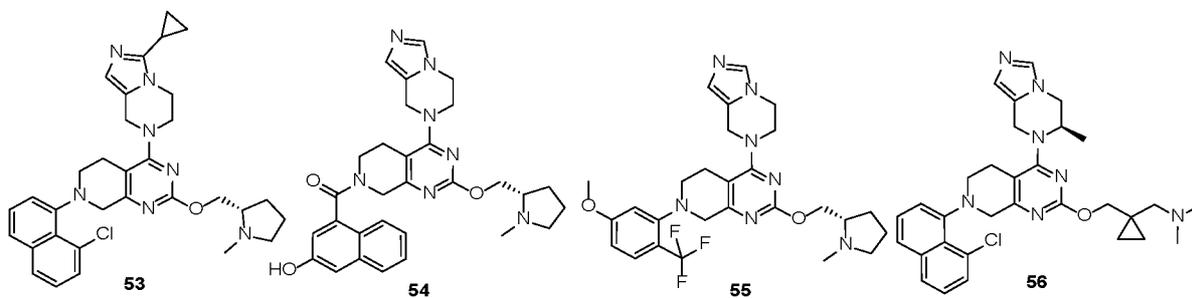
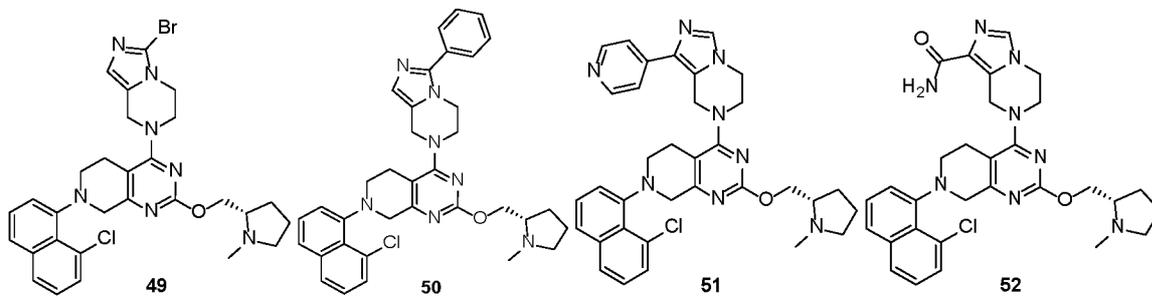
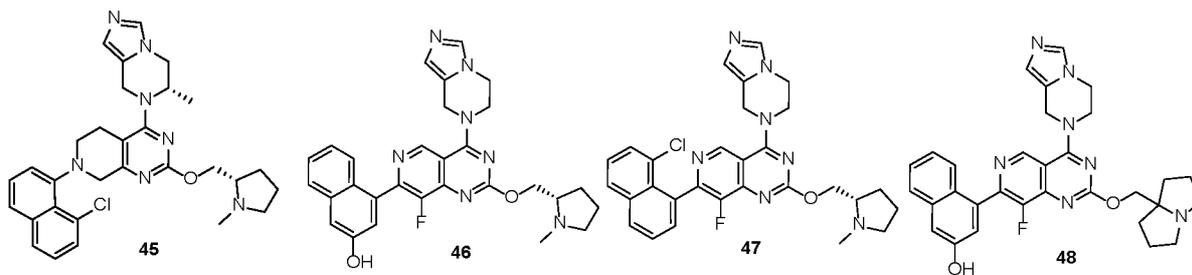
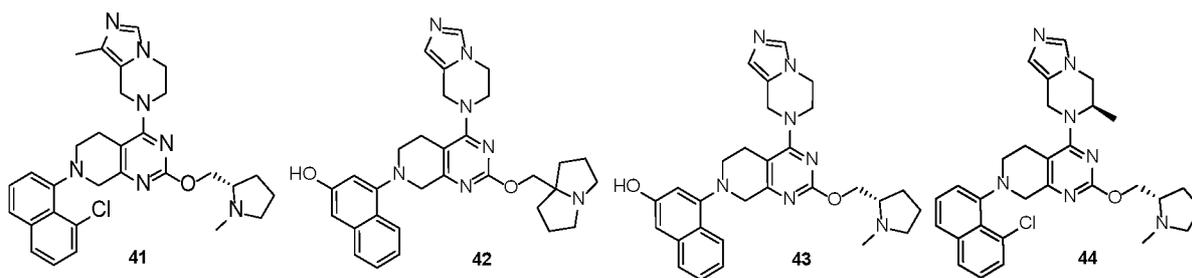
R^{3-2} представляет собой C_{1-2} алкил;

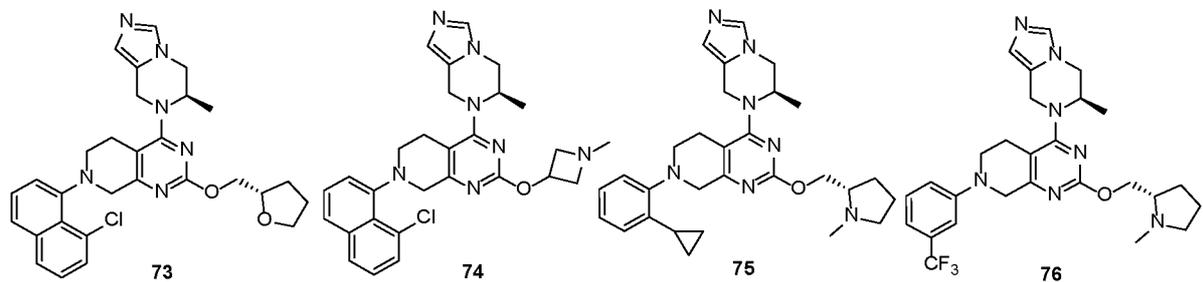
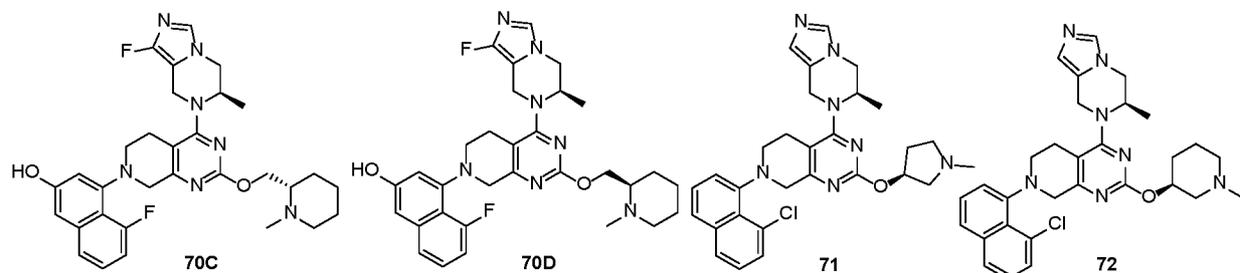
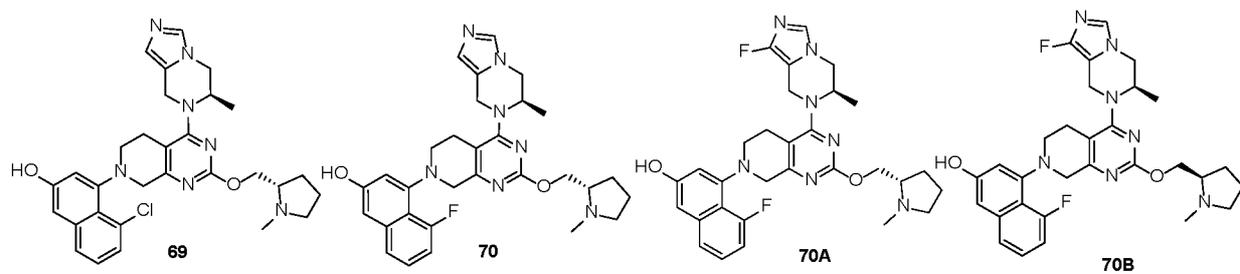
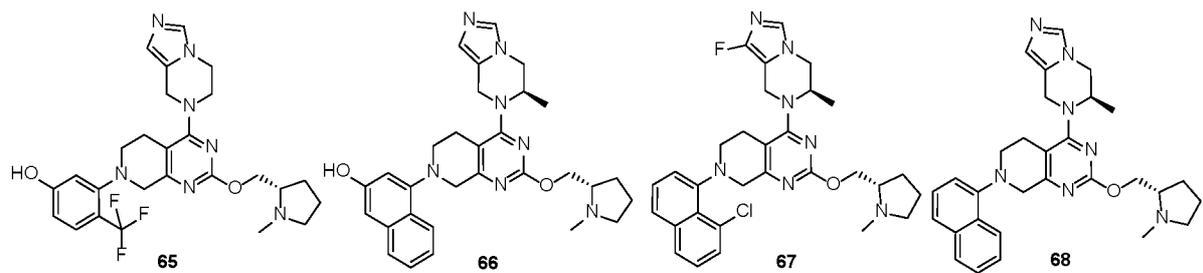
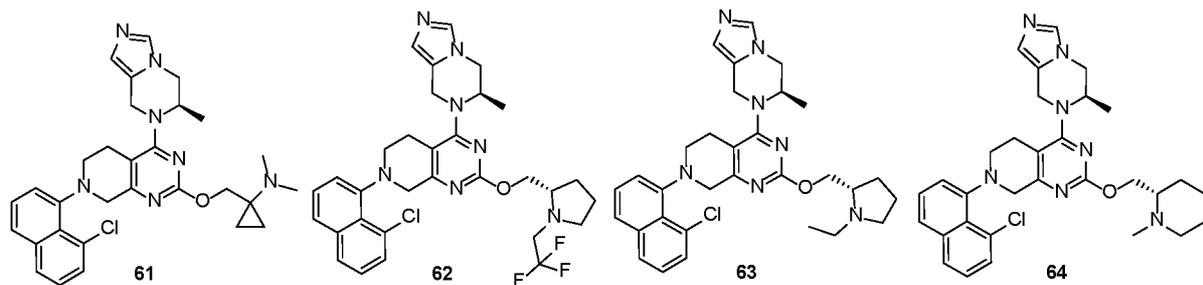
R^{e1} и R^{e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил.

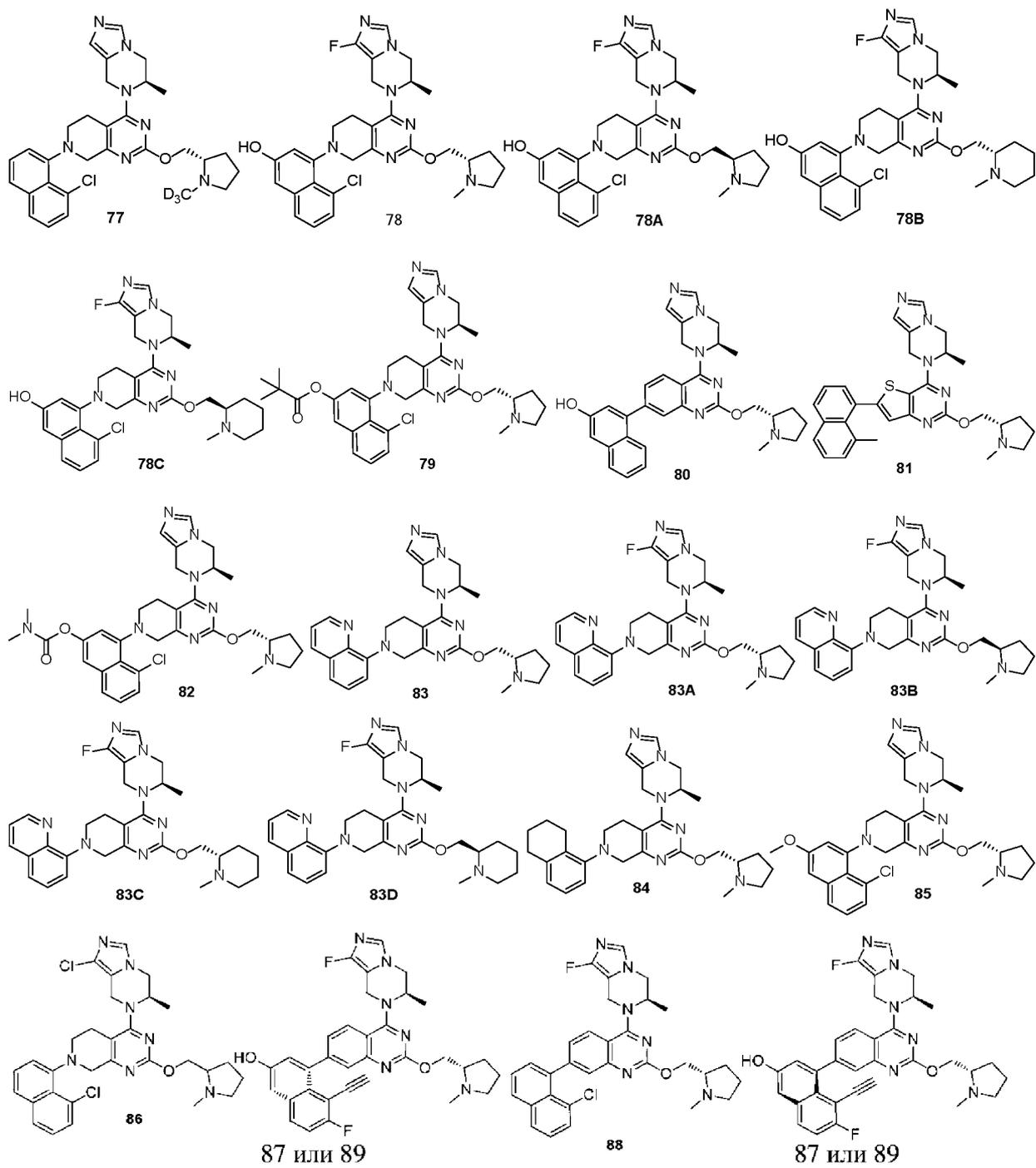
11. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 1, где азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I характеризуется любой из следующих структур:

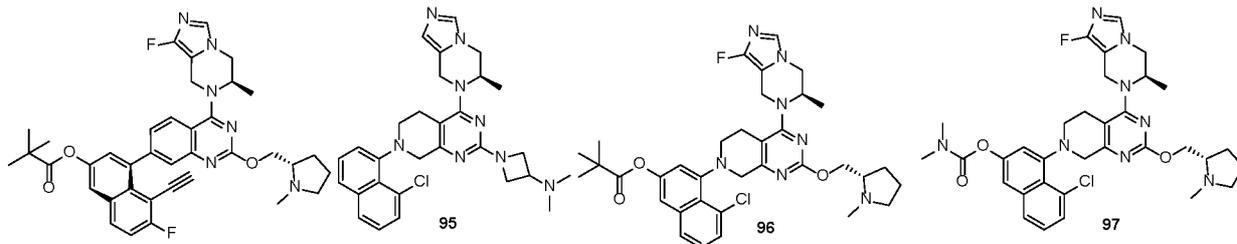
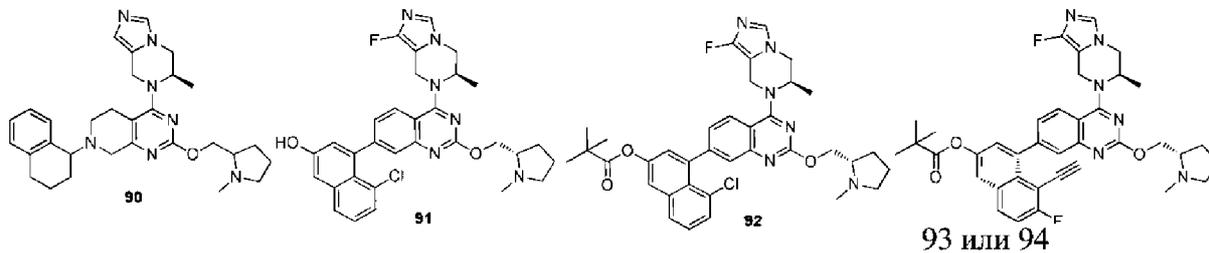
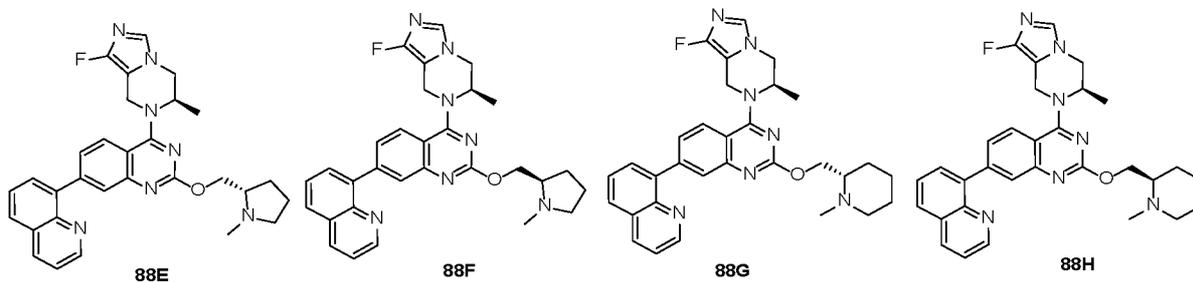
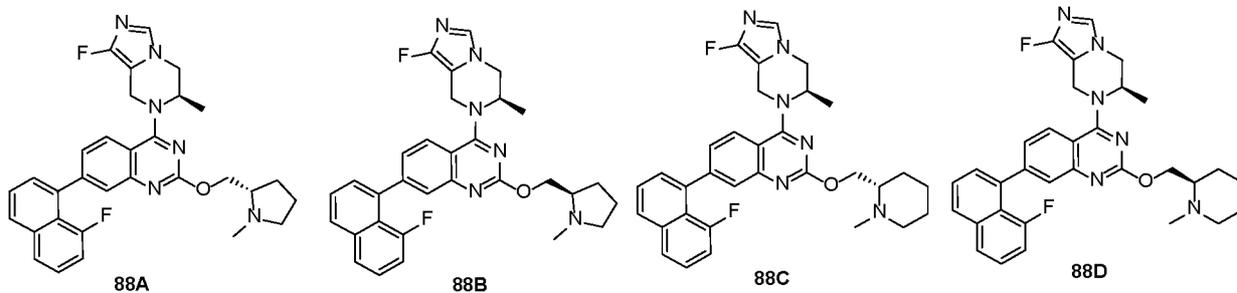
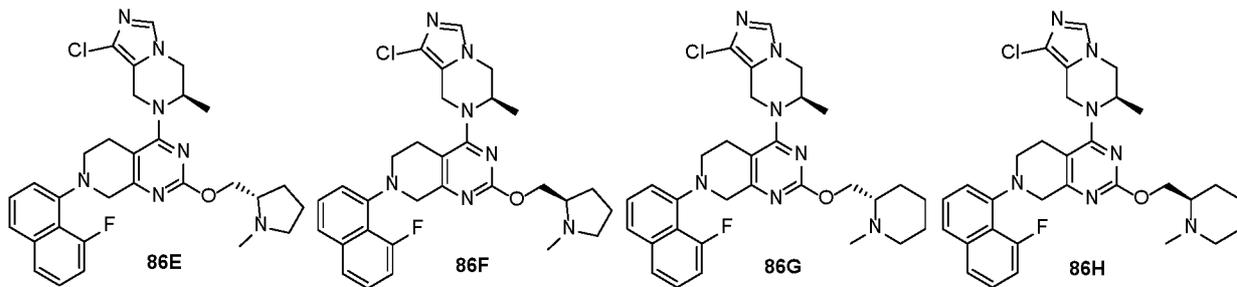
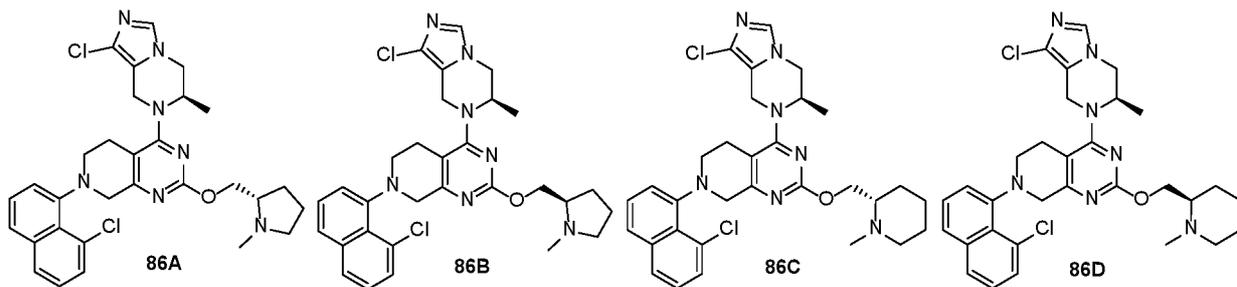


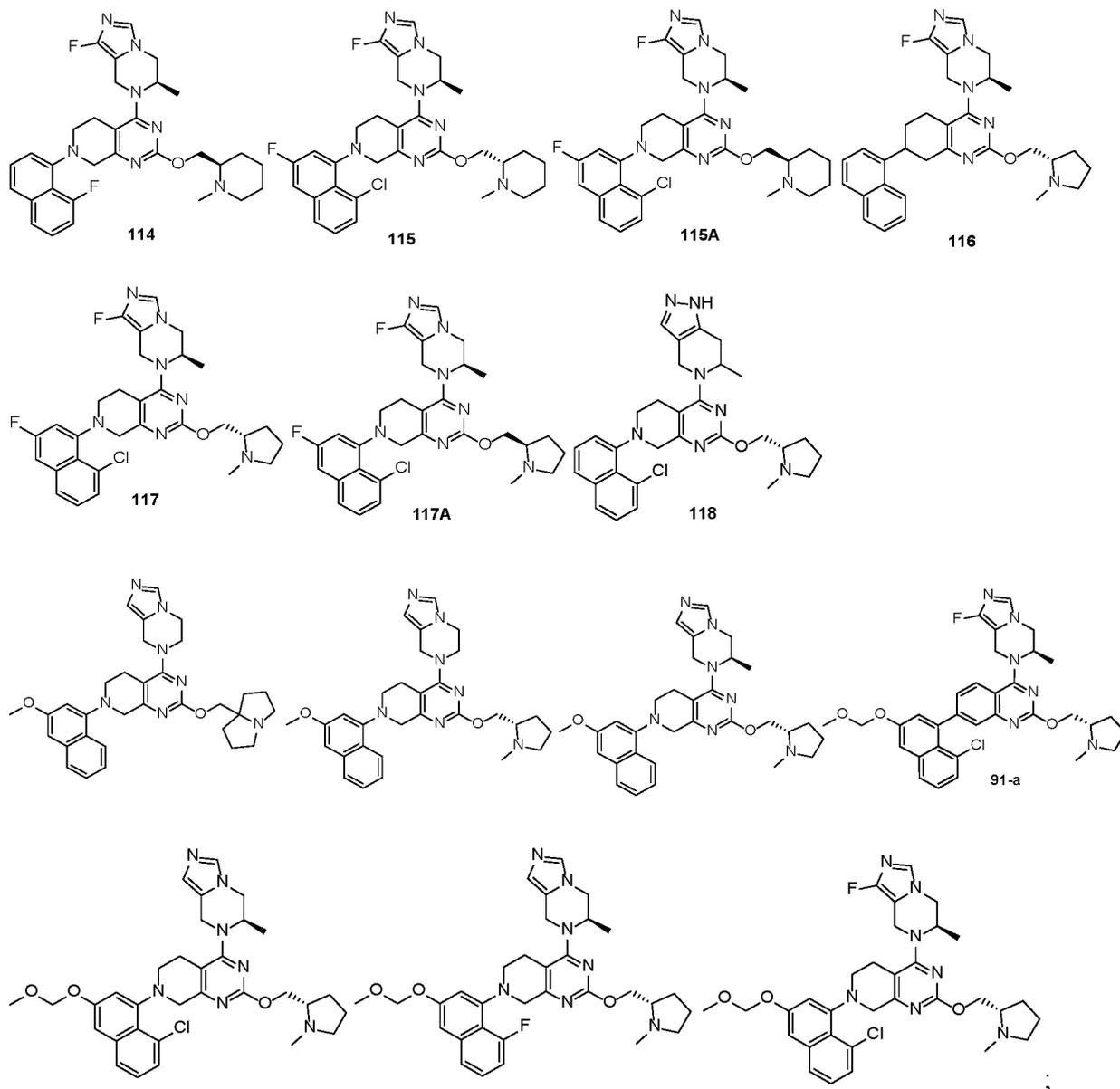




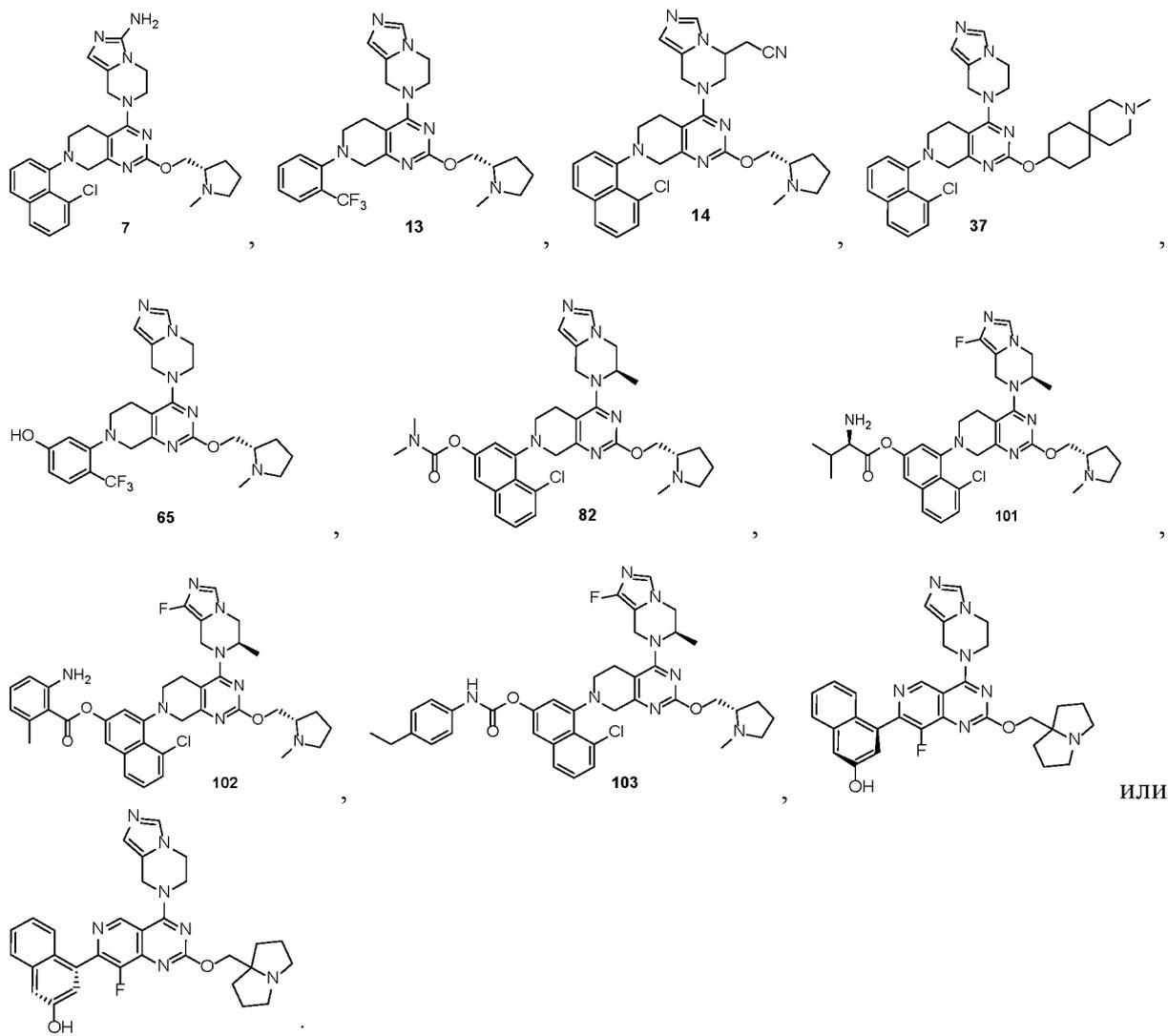




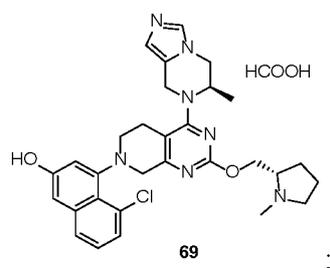




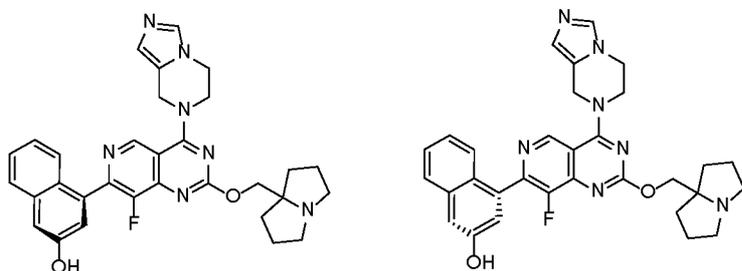
фармацевтически приемлемая соль азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I представляет собой трифторацетат, характеризующийся любой из следующих структур:



или фармацевтически приемлемая соль азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I представляет собой формиат, характеризующийся следующей структурой:

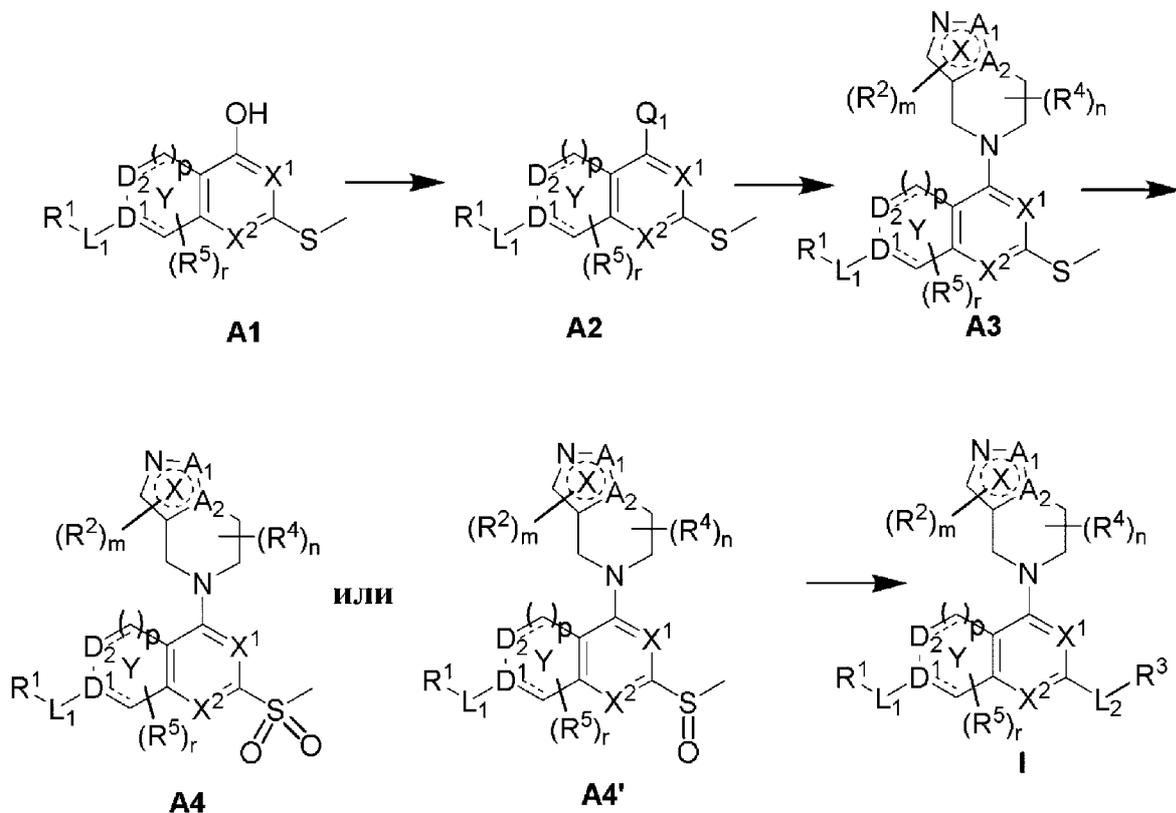


стереоизомер азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I характеризуется любой из следующих структур:



12. Способ получения азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I по любому из пп. 1-11, где способ предусматривает любой из следующих путей:

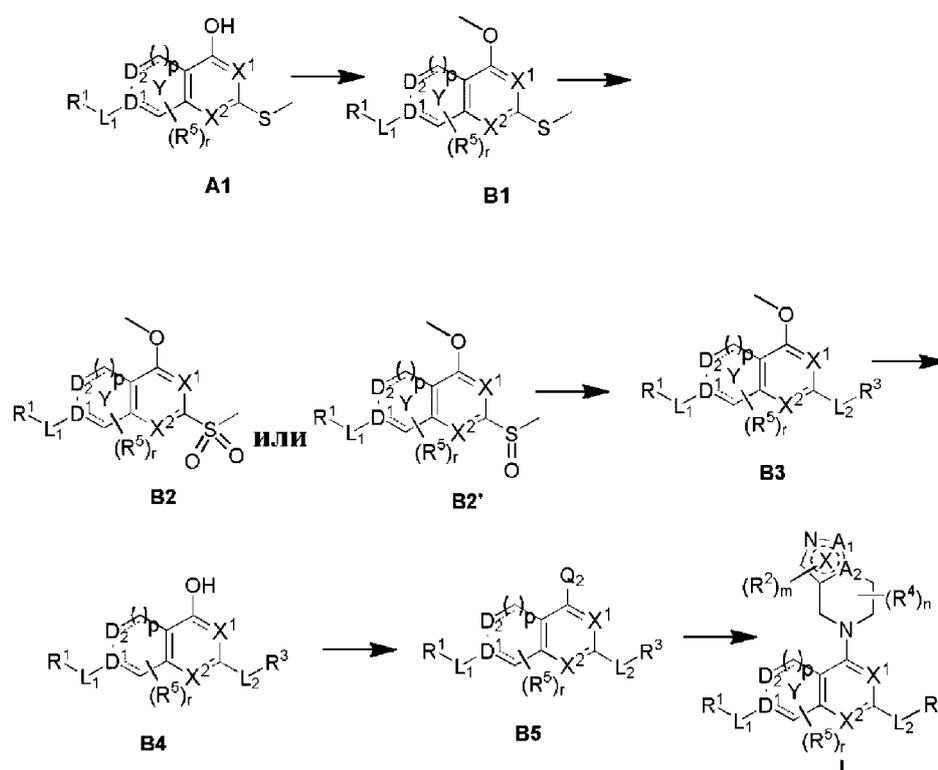
путь I:



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , D^1 , D_2 , L_1 , L_2 , X^1 , X^2 , m , n , p и r являются такими, как определено в п. 1, и Q_1 представляет собой уходящую группу; путь I включает

следующие стадии: превращение гидроксила соединения A1 в уходящую группу с получением A2, превращение A2 в A3 путем реакции нуклеофильного замещения, окисление A3 до A4 или A4' и превращение A4 или A4' в соединении I путем реакции нуклеофильного замещения;

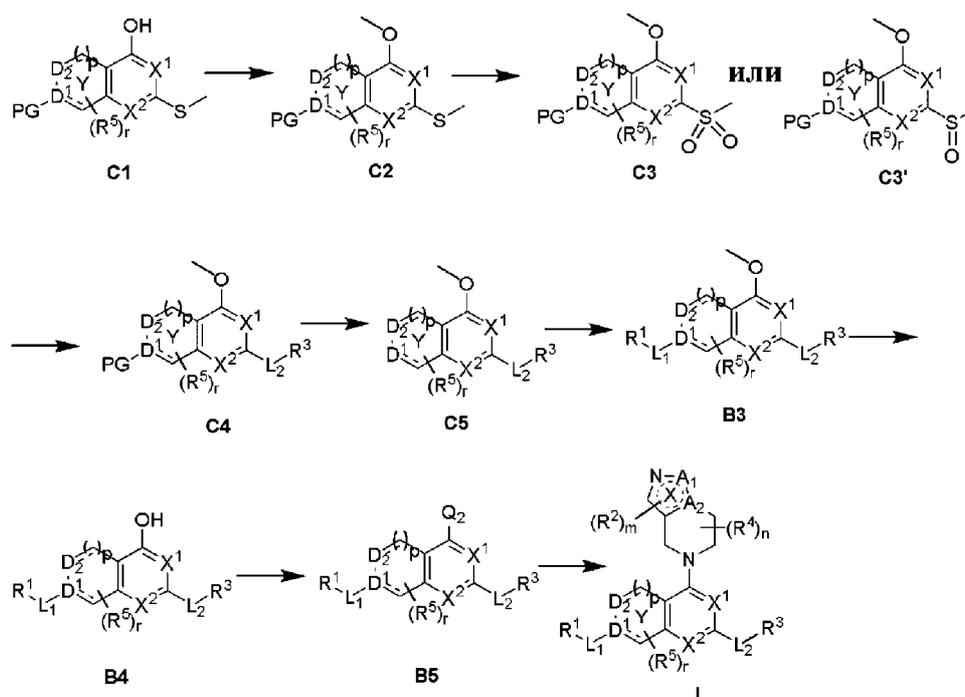
путь II:



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , D^1 , D_2 , L_1 , L_2 , X^1 , X^2 , m , n , p и g являются такими, как определено в п. 1, и Q_2 представляет собой уходящую группу; путь II включает следующие стадии: введение защитной группы в соединении A1 с помощью группы Me с получением B1, окисление B1 с получением B2 или B2', превращение B2 или B2' в B3 путем реакции нуклеофильного замещения, превращение B3 в B4 путем реакции удаления метильной защитной группы, превращение гидроксила в B4 в уходящую

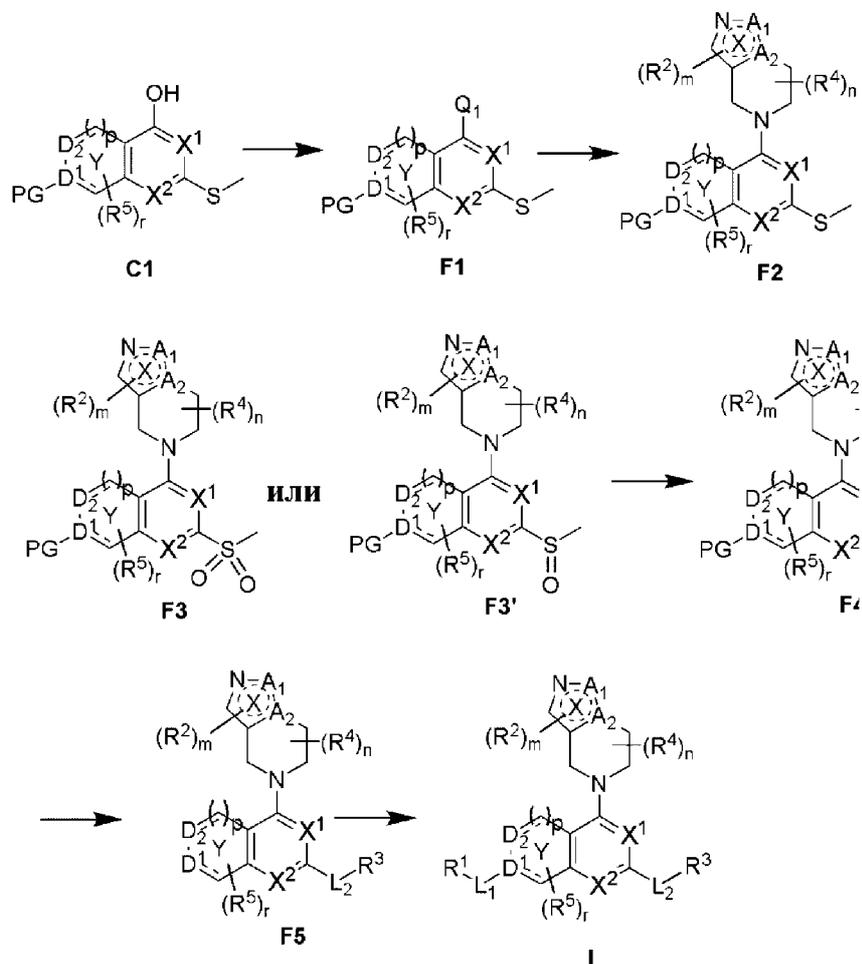
группу с получением B5 и превращение B5 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения;

путь III:



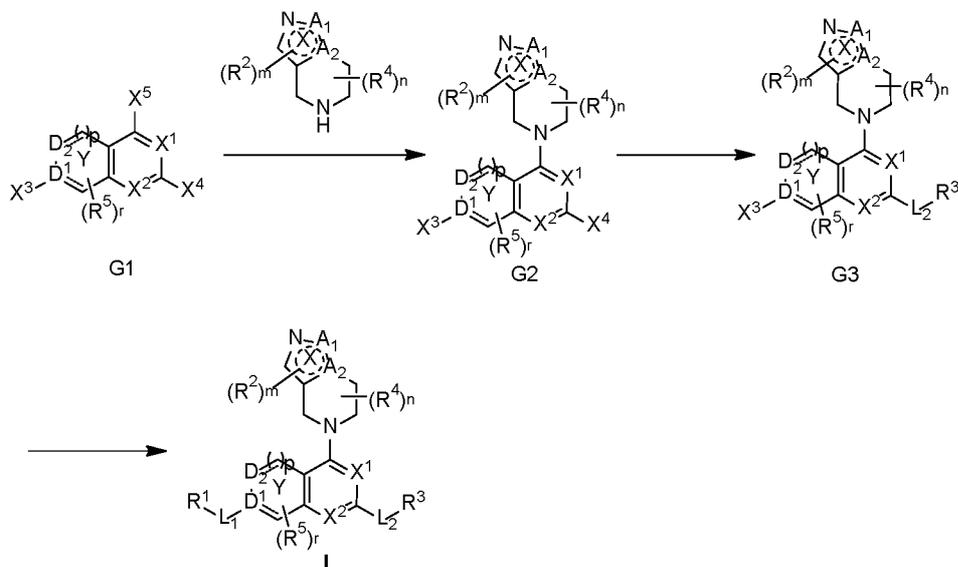
где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁, A₂, D¹, D₂, L₁, L₂, X¹, X², m, n, p и r являются такими, как определено в п. 1, Q₂ независимо представляет собой уходящую группу, и PG представляет собой H или защитную группу для аминогруппы; путь III включает следующие стадии: введение защитной группы в соединение C1 с помощью группы Me с получением C2, окисление C2 с получением C3 или C3', превращение C3 или C3' в C4 путем реакции нуклеофильного замещения, удаление защитной группы из C4 с получением C5, превращение C5 в B3 путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания, превращение B3 в B4 путем удаления метильной защитной группы, превращение гидроксила в B4 в уходящую группу с получением B5 и превращение B5 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения;

путь IV:



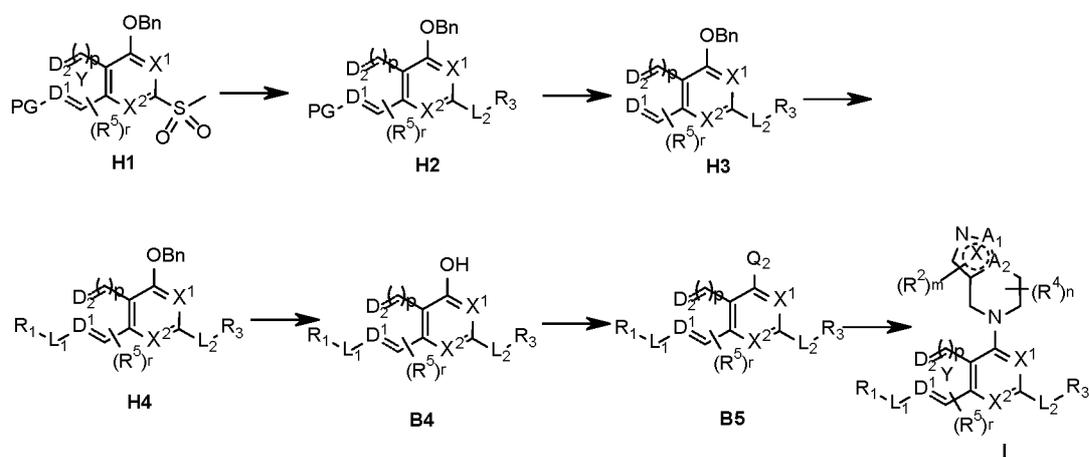
где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁, A₂, D¹, D₂, L₁, L₂, X¹, X², m, n, p и r являются такими, как определено в п. 1, Q₁ независимо представляет собой уходящую группу, и PG представляет собой H или защитную группу для аминогруппы; путь IV включает следующие стадии: превращение гидроксила в соединении C1 в уходящую группу с получением F1, превращение F1 в F2 путем реакции нуклеофильного замещения, окисление F2 с получением F3 или F3', превращение F3 или F3' в F4 путем реакции нуклеофильного замещения, удаление защитной группы из F4 с получением F5 и превращение F5 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания;

путь V:



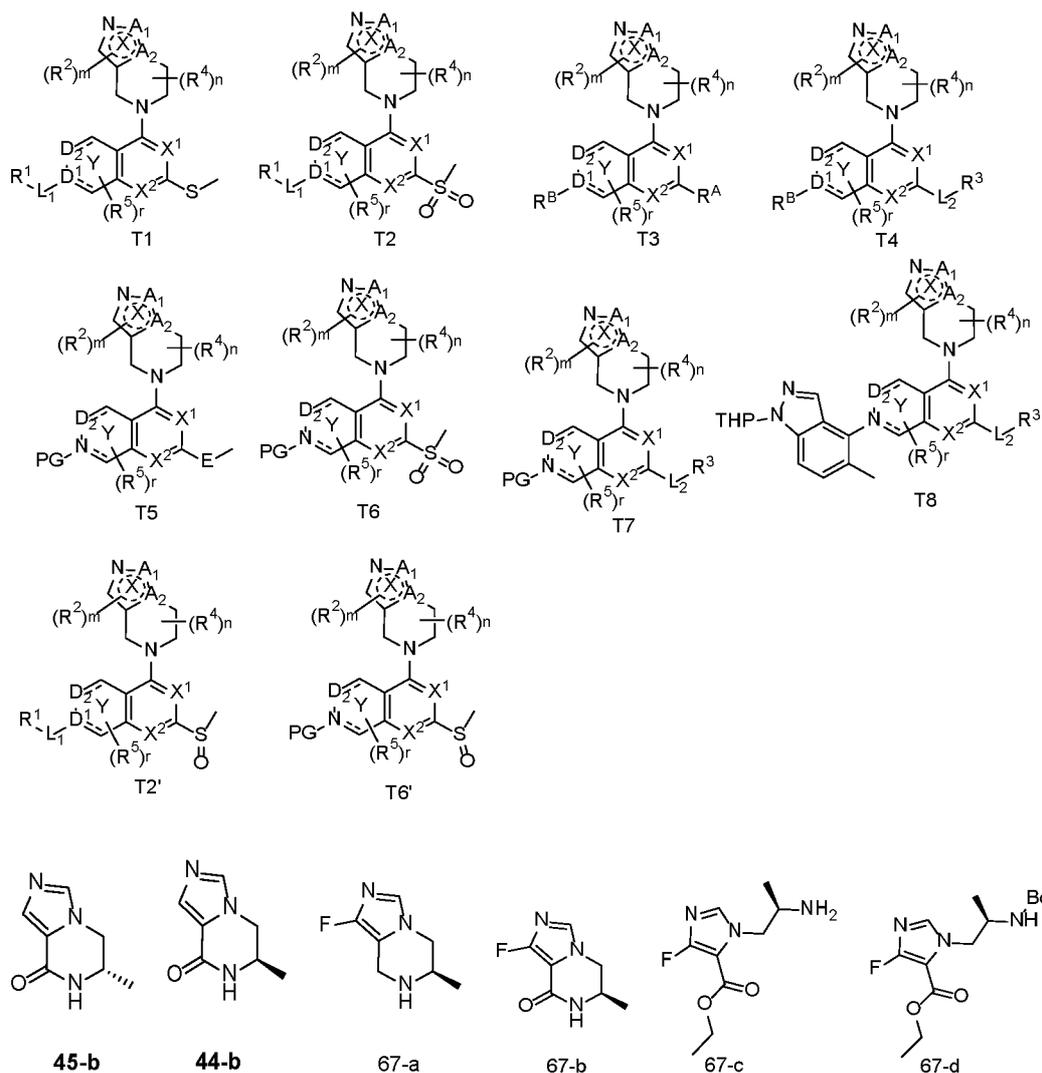
где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁, A₂, D¹, D₂, L₁, L₂, X¹, X², m, n, p и r являются такими, как определено в п. 1, и X³, X⁴ и X⁵ независимо представляют собой уходящую группу; путь V включает следующие стадии: превращение соединения G1 в G2 путем реакции нуклеофильного замещения, превращение G2 в G3 путем реакции нуклеофильного замещения и превращение G3 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания;

путь VI:



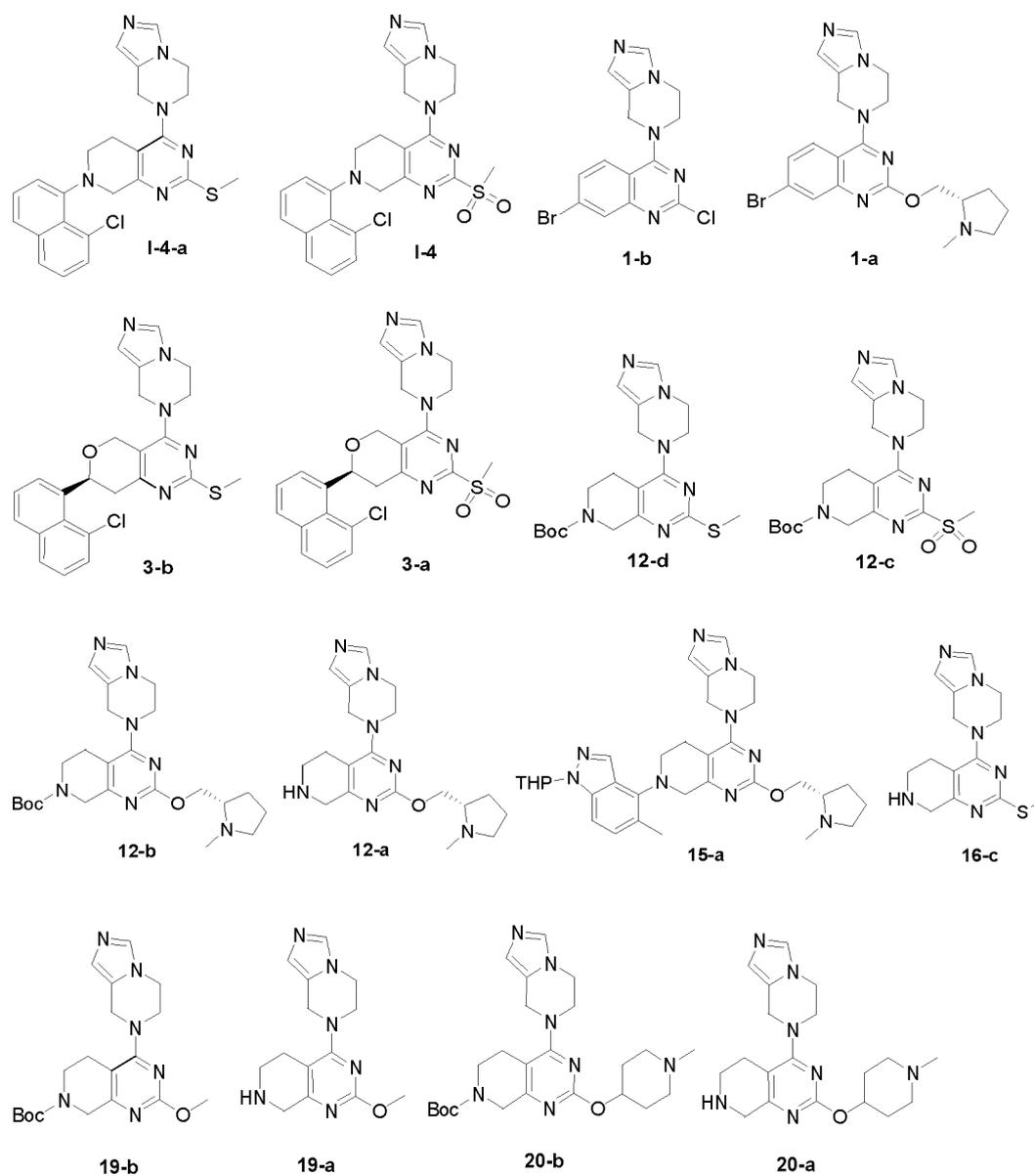
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , D^1 , D_2 , L_1 , L_2 , X^1 , X^2 , m , n , p и g являются такими, как определено в п. 1, и Q_2 представляет собой уходящую группу; путь VI включает следующие стадии: превращение соединения H1 в H2 путем реакции нуклеофильного замещения, превращение H2 в H3 путем удаления защитной группы, превращение H3 в соединение H4 путем реакции нуклеофильного замещения или сочетания, превращение H4 в B4 путем удаления бензильной группы, превращение гидроксила в B4 в уходящую группу с получением B5 и превращение B5 в соединение I путем реакции нуклеофильного замещения;

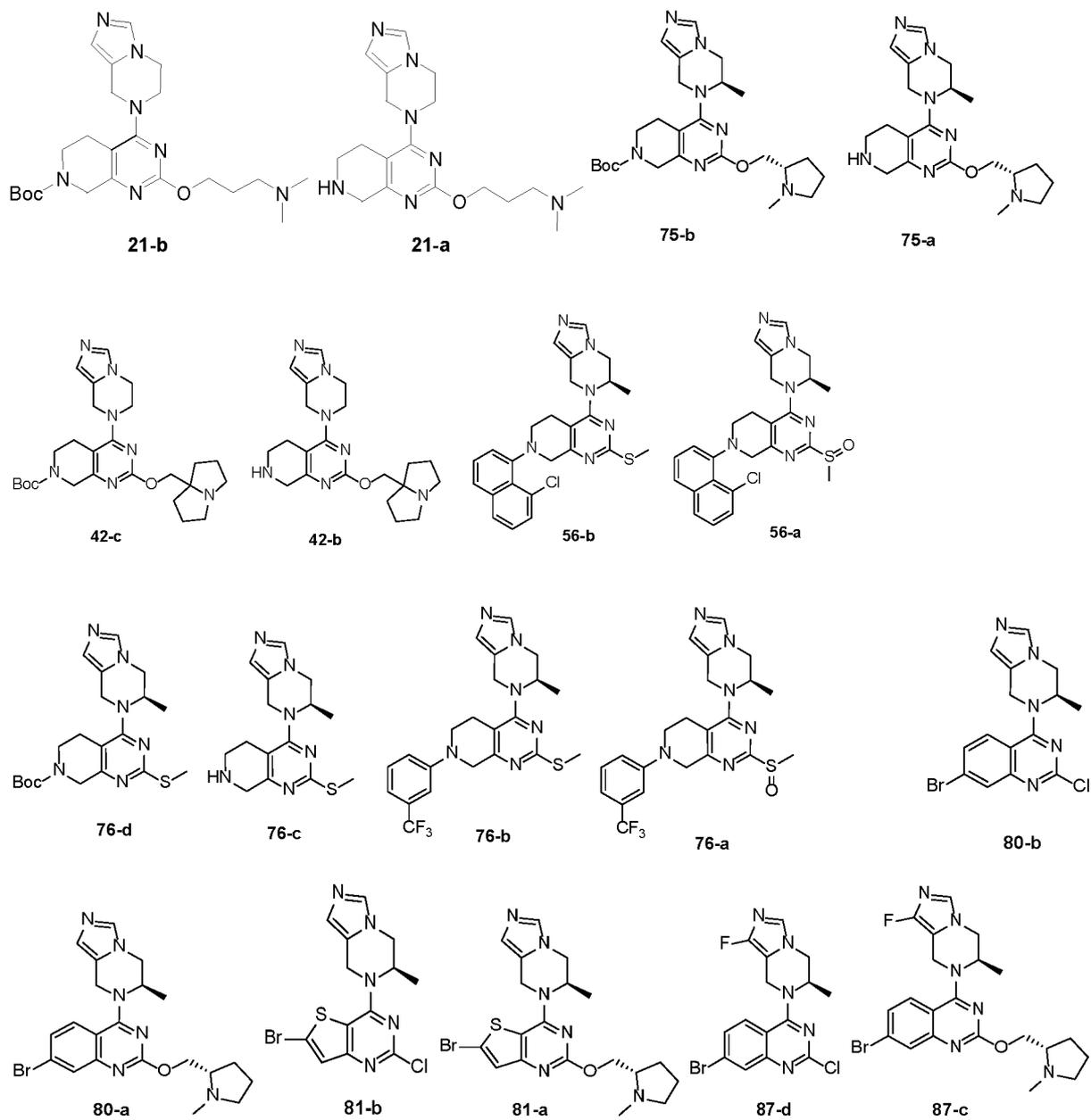
13. Соединение формулы T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T2' или T6':

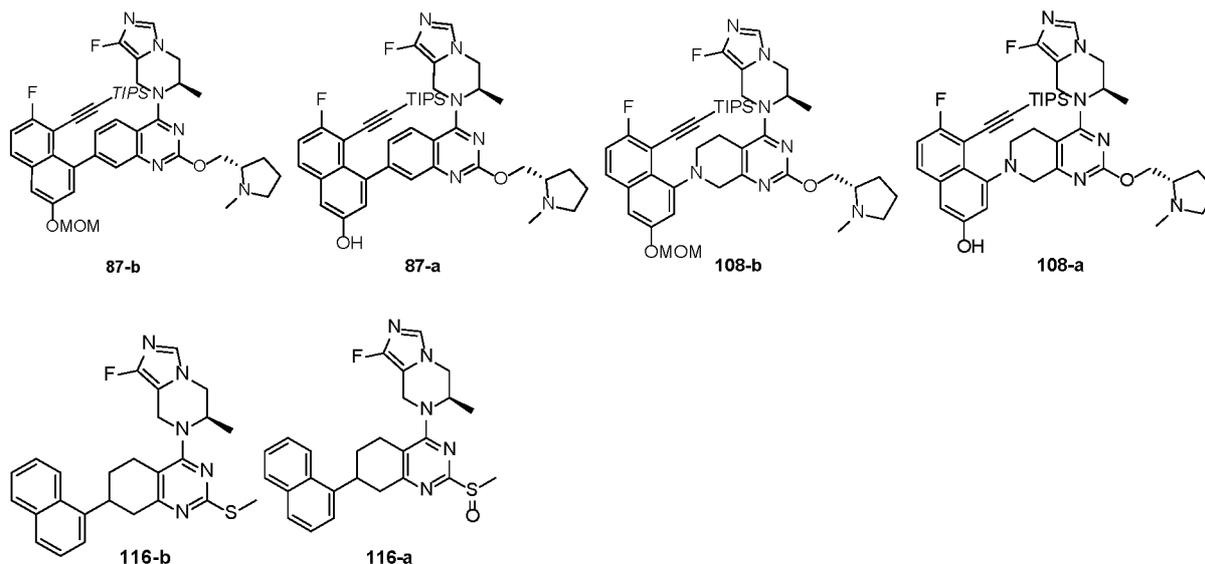


где A_1 , A_2 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 , L_2 , R^3 , D^1 , D_2 , L_1 , R^1 , R^5 , m , n , p и g являются такими, как определено в пп. 1-11;

R^A и R^B независимо представляют собой уходящую группу, такую как Cl, Br или OTf; PG представляет собой H или защитную группу для аминогруппы, защитная группа amino является такой, как THP, Boc или Cbz; E представляет собой O или S; например, соединение из T1, T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8, T2', T6' характеризуется любой из следующих структур:







14. Фармацевтическая композиция, содержащая вещество А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где вещество А представляет собой терапевтически эффективное количество азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его таутомера или изотопно меченного соединения на его основе по любому из пп. 1-11.

15. Применение вещества А в изготовлении ингибитора RAS, где вещество А представляет собой терапевтически эффективное количество азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его таутомера или изотопно меченного соединения на его основе по любому из пп. 1-11; RAS представляет собой RAS дикого типа или мутировавшие формы RAS; мутировавшие формы RAS являются такими, как мутации KRAS, HRAS или NRAS; где мутация KRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12S, KRAS G12A, KRAS G12V или KRAS G13D и в качестве другого примера KRAS G12C, KRAS G12D или KRAS G12V; мутация HRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например HRAS G12C, HRAS

G12D, HRAS G12S, HRAS G12A, HRAS G12V или HRAS G13D; мутация NRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например NRAS G12C, NRAS G12D, NRAS G12S, NRAS G12A, NRAS G12V или NRAS G13D; мутировавшие формы RAS в качестве другого примера представляют собой KRAS G12C.

16. Применение вещества А в изготовлении лекарственного препарата, где лекарственный препарат применяется для лечения и/или предупреждения связанного с RAS заболевания; вещество А представляет собой терапевтически эффективное количество азотсодержащего гетероциклического соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его таутомера или изотопно меченного соединения на его основе по любому из пп. 1-11;

RAS представляет собой RAS дикого типа или мутировавшие формы RAS; мутировавшие формы RAS являются такими, как мутации KRAS, HRAS или NRAS; где мутация KRAS представляет собой, например, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12S, KRAS G12A, KRAS G12V или KRAS G13D и в качестве другого примера KRAS G12C, KRAS G12D или KRAS G12V; мутация HRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например HRAS G12C, HRAS G12D, HRAS G12S, HRAS G12A, HRAS G12V или HRAS G13D; мутация NRAS может представлять собой мутацию G12, G13 или Q61, например NRAS G12C, NRAS G12D, NRAS G12S, NRAS G12A, NRAS G12V или NRAS G13D; мутировавшие формы RAS в качестве другого примера представляют собой KRAS G12C;

и/или связанное с RAS заболевание, например, представляет собой рак, при этом рак выбран из группы, состоящей из рака толстой кишки, рака аппендикса, рака поджелудочной железы, MYH-ассоциированного полипоза, гематологического рака, рака

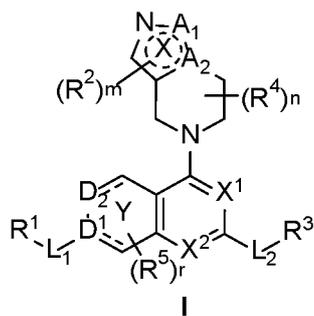
молочной железы, рака эндометрия, рака желчного пузыря, рака желчной протоки, рака предстательной железы, рака легкого, рака головного мозга, рака яичника, рака шейки матки, рака яичка, рака почки, рака головы и шеи, рака кости, рака кожи, ректального рака, рака печени, рака пищевода, рака желудка, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, лимфомы, лейкоза и меланомы.

17. Применение вещества А в изготовлении лекарственного препарата, где лекарственный препарат применяется для лечения и/или предупреждения рака; вещество А представляет собой азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по любому из пп. 1-11; предпочтительно рак представляет собой рак, определенный в п. 16.

18. Азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе по п. 1, где азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I определено как вариант 1, вариант 2 или вариант 3:

вариант 1:

азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;



представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A_1 представляет собой CH, O или N; A_2 представляет собой C или N;

m равняется 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-OR^{2a}$, $-C(=O)R^{2b}$, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)OR^{2d}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , C_{6-20} арил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-О-, $-C(=O)R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{34}$ или $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

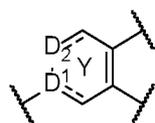
R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} алкил-О-, О=, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N;

R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;



представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из О, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил; где D^1

представляет собой С, СН или N; D_2 представляет собой $\begin{matrix} \xi & \text{---} & Z_2 & \text{---} & Z_1 & \text{---} & \xi \\ \xi & & & & & & \xi \end{matrix}$, где Z_1 и Z_2

независимо представляют собой связь, СН, CH_2 , О, S, N или NH;

r равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

X^1 и X^2 независимо представляют собой CR^b или N, и X^1 и X^2 одновременно не представляют собой CR^b ;

L_1 представляет собой связь, $-C(=O)-$ или C_{1-6} алкилен;

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N, и замещенный одним или более R^{1-2} ”; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, $-C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-O-, C_{3-10} циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{6-20} арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_{1-6} алкил-O, замещенный одним или более R^{1-1-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-3} , “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1-5} , или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-6} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} и R^{1-1-6} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{21}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)OR^{24}$ или $-C(=O)NR^{25}R^{26}$;

R^{11} , R^{21} , R^{12} , R^{22} , R^{13} , R^{23} , R^{14} , R^{24} , R^{15} , R^{25} , R^{16} и R^{26} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

L_2 представляет собой связь, C_{1-6} алкилен, $-C(=O)-$, $-O(R^{L-1})_{n1}-$, $-S(R^{L-2})_{n2}-$ или $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$; R^{L-1} , R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C_{1-6} алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; $n1$, $n2$ и $n3$ независимо равняются 0 или 1;

R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, C_{3-12} циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-1} , “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{3-2} , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-3} , $-OR^d$, $-SR^{d1}$, $-NR^{e1}R^{e2}$ или $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, галоген, O=, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

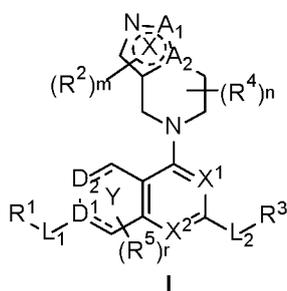
R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

вариант 2:

азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;



представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A_1 представляет собой CH , O или N ; A_2 представляет собой C или N ;

m равняется 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-OR^{2a}$, $-C(=O)R^{2b}$, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)OR^{2d}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N ”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N ”, замещенный одним или более R^{2-3} , C_{6-20} арил, C_{6-20} арил, замещенный одним или

более R^{2-4} , “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-O-, $-C(=O)R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{34}$ или $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

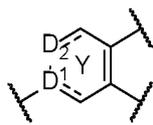
R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{4-1} , C_{1-6} алкил-O-, O=, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N;

R^{4-1} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил-O-, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;



представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил; где D¹ представляет собой C, CH или N; D² представляет собой $\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$, где Z₁ и Z₂ независимо представляют собой связь, CH, CH₂, O, S, N или NH;

r равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R⁵ независимо представляет собой галоген или C₁₋₆алкил;

X¹ и X² независимо представляют собой CR^b или N, и X¹ и X² одновременно не представляют собой CR^b;

L₁ представляет собой связь, -C(=O)- или C₁₋₆алкилен;

R¹ представляет собой C₆₋₂₀арил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹, или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N, и замещенный одним или более R¹⁻²”; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^b, R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, -C(=O)R¹¹, -NR¹²R¹³, -C(=O)OR¹⁴, -C(=O)NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆алкил-O-, C₃₋₁₀циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1

или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻¹, C₁₋₆алкил-O, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻², C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻³, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁴, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁵, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻⁶; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R¹⁻¹⁻¹, R¹⁻¹⁻², R¹⁻¹⁻³, R¹⁻¹⁻⁴, R¹⁻¹⁻⁵ и R¹⁻¹⁻⁶ независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, C₁₋₆алкил, -C(=O)R²¹, -NR²²R²³, -C(=O)OR²⁴ или -C(=O)NR²⁵R²⁶;

R¹¹, R²¹, R¹², R²², R¹³, R²³, R¹⁴, R²⁴, R¹⁵, R²⁵, R¹⁶ и R²⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

L₂ представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -C(=O)-, -O(R^{L-1})_{n1}-, -S(R^{L-2})_{n2}- или -NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-; R^{L-1}, R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C₁₋₆алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C₁₋₆алкил; n₁, n₂ и n₃ независимо равняются 0 или 1;

R³ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻¹, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻³, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4}; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкил-O-, галоген, O=, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

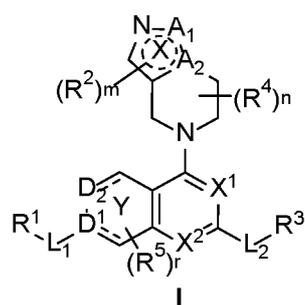
R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N” или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой дейтерий, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил-O-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

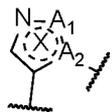
R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил;

вариант 3:

азотсодержащее гетероциклическое соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или изотопно меченное соединение на его основе:



где “==” представляет собой одинарную или двойную связь;



представляет собой азотсодержащий 5-членный гетероарил; A_1 представляет собой CH, O или N; A_2 представляет собой C или N;

m равняется 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой -CN, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , галоген, $-OR^{2a}$, $-C(=O)R^{2b}$, $-NR^{2c1}R^{2c2}$, $-C(=O)OR^{2d}$, $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-2} , “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, “4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{2-3} , C_{6-20} арил, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{2-4} , “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N” или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{2-5} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{2-1} , R^{2-2} , R^{2-3} , R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} алкил-O-, $-C(=O)R^{31}$, $-NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{34}$ или $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c1} , R^{2c2} , R^{2d} , R^{2e1} и R^{2e2} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

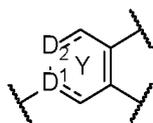
R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} и R^{36} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

n равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый R^4 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{41} , C_{1-6} алкил-О-, О=, $-C(=O)OR^{4a}$ или $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; или, если n равняется 2, 3, 4, 5 или 6, два необязательные R^4 соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членное карбоциклическое кольцо или 3–8-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N;

R^{41} независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, C_{1-6} алкил-О-, $-NR^{4i}R^{4j}$, $-C(=O)OR^{4d}$ или $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4i} и R^{4j} независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;



представляет собой фенил, “5–7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N”, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из О, S и N” или 5–7-членный циклоалкенил; где D^1 представляет собой С, СН или N; D_2 представляет собой $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$, где Z_1 и Z_2 независимо представляют собой связь, СН, CH_2 , О, S, N или NH;

g равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

R^5 независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил;

X^1 и X^2 независимо представляют собой CR^b или N, и X^1 и X^2 одновременно не представляют собой CR^b ;

L_1 представляет собой связь, $-C(=O)-$ или C_{1-6} алкилен;

R^1 представляет собой C_{6-20} арил, C_{8-11} бензоциклоалкенил, “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1} , или “5–12-членный гетероарил, содержащий 1–4 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R^{1-2} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^b , R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой галоген, $-OR^c$, циано, $-C(=O)R^{11}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{6-20} арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C_{1-6} алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_{1-6} алкил-O, замещенный одним или более R^{1-1-2} , C_{3-10} циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-3} , “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-4} , C_{6-20} арил, замещенный одним или более R^{1-1-5} , или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R^{1-1-6} ; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными; или, если число R^{1-1} или R^{1-2} составляет более чем один, два необязательные R^{1-1} или R^{1-2} соединены, то вместе с атомами в кольце, к которым они присоединены, они независимо образуют 3–8-членный циклический олефин;

R^c , R^{12} и R^{13} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, $-C(=O)R^{c1}$, $-C(=O)OR^{c2}$ или $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} и R^{c4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома,

независимо выбранные из O и N”, C₆₋₂₀арил, “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻¹, C₃₋₁₀циклоалкил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻², “5–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻³, C₆₋₂₀арил, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁴, или “5–7-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из O и N”, замещенный одним или более R⁴⁻¹⁻⁵; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R¹⁻¹⁻¹, R¹⁻¹⁻², R¹⁻¹⁻³, R¹⁻¹⁻⁴, R¹⁻¹⁻⁵, R¹⁻¹⁻⁶, R⁴⁻¹⁻¹, R⁴⁻¹⁻², R⁴⁻¹⁻³, R⁴⁻¹⁻⁴ и R⁴⁻¹⁻⁵ независимо представляют собой циано, галоген, гидроксил, C₁₋₆алкил-O-, C₁₋₆алкил, -C(=O)R²¹, -NR²²R²³, -C(=O)OR²⁴ или -C(=O)NR²⁵R²⁶;

R¹¹, R²¹, R²², R²³, R¹⁴, R²⁴, R¹⁵, R²⁵, R¹⁶ и R²⁶ независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил;

L₂ представляет собой связь, C₁₋₆алкилен, -C(=O)-, -O(R^{L-1})_{n1}-, -S(R^{L-2})_{n2}- или -NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-; R^{L-1}, R^{L-2} и R^{L-4} независимо представляют собой C₁₋₆алкилен; R^{L-3} представляет собой водород или C₁₋₆алкил; n1, n2 и n3 независимо равняются 0 или 1;

R³ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, C₃₋₁₂циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻¹, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, “4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O, S и N”, замещенный одним или более R³⁻², C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил, замещенный одним или более R³⁻³, -OR^d, -SR^{d1}, -NR^{e1}R^{e2} или -C(=O)NR^{e3}R^{e4}; при условии, что если присутствуют несколько заместителей, заместители являются одинаковыми или разными;

R^{3-1} , R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой C_{1-6} -алкил, C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{3-1-1} , гидроксил, C_{1-6} -алкил-O-, галоген, O=, $-NR^{e5}R^{e6}$ или $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

R^d , R^{d1} , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} и R^{e4} независимо представляют собой водород, C_{1-6} -алкил, C_{3-10} -циклоалкил, "4–10-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, независимо выбранные из O и N" или C_{1-6} -алкил, замещенный одним или более R^{3-1-2} ;

R^{3-1-1} и R^{3-1-2} независимо представляют собой дейтерий, циано, галоген, гидроксил, C_{1-6} -алкил-O-, $-C(=O)R^{e9}$, $-NR^{e10}R^{e11}$, $-C(=O)OR^{e12}$ или $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

R^{e5} , R^{e6} , R^{e7} , R^{e8} , R^{e9} , R^{e10} , R^{e11} , R^{e12} , R^{e13} и R^{e14} независимо представляют собой водород или C_{1-6} -алкил.