

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491625 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.23

(22) Дата подачи заявки
2022.12.21

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PARP1

(31) 63/292,903; 63/327,228; 63/403,459

(32) 2021.12.22; 2022.04.04; 2022.09.02

(33) US

(86) PCT/US2022/053591

(87) WO 2023/122140 2023.06.29

(71) Заявитель:
СИННОВЕЙШН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Пань Цзюнь, Бай Юй, Чжэнь Хэвэнь,
Ли Юй, Ян Джеффри, У Лянсин, Яо
Вэньцин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены соединения, композиции и способы, применяемые для ингибирования PARP1, и/или лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с PARP1, и/или лечения рака.

A1

202491625

202491625

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581375EA/022

ИНГИБИТОРЫ PARP1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В настоящем изобретении предложены гетероциклические соединения, а также их фармацевтические композиции, которые модулируют активность PARP1 и применимы при лечении различных заболеваний, связанных с PARP1, включая рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Poly ADP-Ribose Polymerases - PARP) - это суперсемейство ферментов, включающее в себя по меньшей мере 17 членов семейства. Некоторые из этих ферментов PARP, включая PARP1, PARP2, PARP5A и PARP5B, катализируют субстрат NAD⁺ для ковалентного присоединения поли-АДФ-рибозы (poly ADP-ribose - PAR), линейного или разветвленного гетерогенного полимера, к акцепторным белкам, в то время как другие члены семейства присоединяют моно-АДФ-рибозу (mono ADP-ribose - MAR) к акцепторным белкам. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ферменты PARP выполняют разные функции. Среди идентифицированных PARP, PARP1, PARP2 и PARP3 являются ДНК-зависимыми, ферментативная активность которых сильно стимулируется эндогенными и экзогенными повреждениями ДНК (van Beek, L. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22, 5112). Таким образом, эти три первых члена семейства ферментов PARP играют важную роль в регуляции репарации повреждений ДНК посредством механизма, называемого поли-АДФ-рибозилированием (ПАРилированием).

ПАРилирование представляет собой динамическую, кратковременную посттрансляционную модификацию, которая может происходить за считанные минуты. Полимер, образовавшийся в результате ПАРилирования, затем может быть расщеплен с помощью другого фермента, называемого поли(АДФ-рибоза)-гликогидролазой (poly ADP-ribose glycohydrolase - PARG). Эти ключевые ферменты защищают клетки от дисфункции и клеточной гибели, вызванных повреждением ДНК. Благодаря большому размеру и высокозаряженным свойствам PAR, ПАРилирование в значительной степени изменяет регуляцию ответа на повреждение ДНК (DNA damage response - DDR), ответа на клеточный стресс и транскрипцию/процессинг РНК в различных биологических системах (Feng, X. et al. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2013, 304, 227; Kraus, W. L., *Mol. Cell*, 2015, 58, 902; Cohen, M. S., et al. *Nat. Chem. Biol.*, 2018, 14, 236).

PARP1, основополагающий член суперсемейства PARP, который обеспечивает более 90% ПАРилирования, был подробно изучен в связи с его ключевой ролью в ответе на повреждение ДНК, в частности в репарации одноцепочечных разрывов (single strand break - SSB) ДНК (Durkacz, B. W., et al. *Nature*, 1980, 283, 593). Базальный уровень ПАРилирования в покоящихся клетках обычно ниже уровня обнаружения. При воздействии генотоксического стресса PARP1 быстро активируется путем самомодификации (ауто-ПАРилирования), что запускает сигнальные пути ответа на

повреждение ДНК. Этот процесс включает в себя сложный каскад сигнальных событий, начиная со связывания белков PARP с участками повреждения, ПАРилирования и привлечения факторов репарации, и заканчивая диссоциацией от участков повреждения (Bai, P., *Mol. Cell*, 2015, 58, 947). PARP2 также участвует в восстановлении поврежденных ДНК. Однако, в отличие от PARP1, все больше данных свидетельствуют о том, что PARP2 также играет важнейшую роль в развитии и поддержании гемопоэтических клеток и некоторых других тканей.

Клинические данные свидетельствуют об очевидной эффективности ингибиторов PARP в лечении различных видов рака у человека, в частности рака с мутацией BRCA1/2 и дефицитом гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficient - HRD). Ингибирование PARP нарушает репарацию SSB за счет блокирования ПАРилирования. С другой стороны, ингибиторы PARP также захватывают белок PARP в местах повреждения ДНК. В результате захвата PARP происходит блокирование репликации ДНК, что приводит к односторонним двухцепочечным разрывам ДНК (double strand break - DSB) вследствие разрыва вилок репликации. Для успешной репарации этих разрывов требуется гомологичная рекомбинация (homologous recombination - HR). В противном случае эти клетки погибнут вследствие накапливающихся повреждений ДНК и нестабильности генома. Гиперактивация PARP часто наблюдается у пациентов с опухолями с HRD. Эта корреляция явно указывает на повышенную зависимость этих опухолей от PARP-опосредованных путей репарации ДНК (Helleday, T., *Mol. Oncol.*, 2011, 5, 387). Эти механистические исследования обосновывают необходимость применения ингибиторов PARP для лечения рака с HRD.

Хотя PARP1 является основной мишенью для разработки ингибиторов PARP, большинство, если не все, существующие ингибиторы PARP, также подавляют ферментативную активность других PARP, в частности PARP2, близкого паралога PARP1, имеющего 69% идентичности со своим каталитическим доменом. PARP2 катализирует только около 10% клеточного ПАРилирования в присутствии PARP1. (Ame, J. C., et al. *Bioessays*, 2004, 26, 882; Ame, J. C., et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 17860). Несмотря на функциональную избыточность с PARP1, PARP2 также имеет свои собственные уникальные функции касательно управления процессами кроветворения, сперматогенеза, адипогенеза и транскрипционной регуляции. Поэтому фармакологическое ингибирование фермента PARP2 может привести к неблагоприятным последствиям в вышеупомянутых тканях, что, соответственно, приведет к неблагоприятным последствиям при клиническом применении (Farres, J., et al. *Blood*, 2013, 122, 44; Chen, Q., et al. *Nat. Commun.*, 2018, 9, 3233; Gui, B., et al. *PNAS*, 2019, 116, 14573). В целом, избирательное ингибирование PARP1 при сохранении основных функций PARP2 и других членов семейства PARP позволит добиться максимальной эффективности ингибиторов PARP в лечении рака у людей и свести к минимуму их неблагоприятные побочные эффекты.

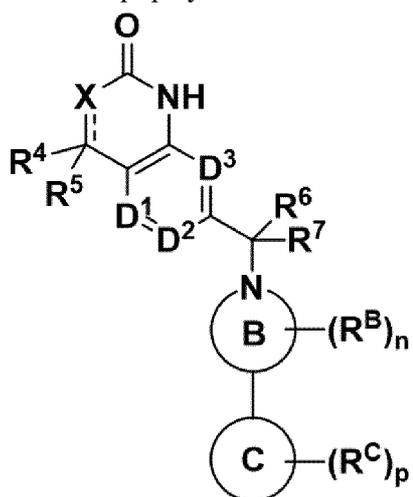
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения и/или композиции,

применяемые для ингибирования PARP1. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения и/или композиции применимы, в частности, для лечения и/или профилактики заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с PARP1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии предложены определенные соединения и/или композиции, которые применимы в медицине, в частности, для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, D¹, D², D³, кольца B, кольца C, R^B, R^C, n и p соответствует определению, представленному в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения имеют структуры по любой из формул II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении предложены композиции, которые содержат и/или доставляют предложенное соединение. В некоторых вариантах осуществления такие композиции представляют собой фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования активности PARP1, включающие приведение PARP1 в контакт с описанным в данном документе соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с PARP1, у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Соединения и определения

Соединения по данному изобретению включают в себя те, которые в целом описаны выше, и дополнительно проиллюстрированы по классам, подклассам и видам, описанным в данном документе. В контексте данного документа применяются следующие определения, если не указано иное. В целях данного изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в “Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry,” 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, предназначены для включения всех стереоизомерных (например, энантиомерных или диастереомерных) форм структуры, а также всех геометрических или конформационных изомерных форм структуры. Например, конфигурации R и S каждого стереоцентра рассматриваются как часть данного раскрытия. Следовательно, одиночные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси предложенных соединений входят в объем данного изобретения. Например, в некоторых случаях в Таблице 1 показан один или большее количество стереоизомеров соединения, и если не указано иное, представлен каждый стереоизомер отдельно и/или в виде смеси. Если не указано иное, все таутомерные формы предложенных соединений входят в объем данного изобретения.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, включают в себя соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких атомов, обогащенных изотопами. В меченых изотопами соединениях один или большее количество атомов могут быть заменены атомами с атомной массой или массовым числом, обычно встречающимися в природе. Примеры изотопов, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, помимо прочего, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S и ¹⁸F. Определенные меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, помимо того, что они применимы в качестве терапевтических средств, также могут быть использованы в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях, в качестве аналитических инструментов или зондов в других биологических анализах. В одном аспекте настоящего изобретения тритированные изотопы (например, ³H) и изотопы углерода-14 (например, ¹⁴C) являются применимыми с

учетом их легкости обнаружения. В другом аспекте настоящего изобретения замена одного или более атомов водорода на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (например, ^2H), может обеспечить определенные терапевтические преимущества.

В контексте данного документа и если не указано иное, суффикс «-ен» используется для обозначения двухвалентной группы. Таким образом, любой из приведенных выше терминов может быть модифицирован суффиксом «-ен» для описания бивалентной версии данного фрагмента. Например, двухвалентный карбоцикл представляет собой «карбоциклилен», двухвалентное арильное кольцо представляет собой «арилен», двухвалентное бензольное кольцо представляет собой «фенилен», двухвалентный гетероцикл представляет собой «гетероциклилен», двухвалентное гетероарильное кольцо представляет собой «гетероарилен», двухвалентная алкильная цепь представляет собой «алкилен», двухвалентная алкенильная цепь представляет собой «алкенилен», двухвалентная алкинильная цепь представляет собой «алкинилен» и т. д.

Алифатический. В контексте данного документа термин «алифатический» относится к прямоцепочечной (т. е. неразветвленной) или разветвленной, необязательно замещенной углеводородной цепи, которая является полностью насыщенной или которая содержит одно или большее количество ненасыщенных звеньев, или моноциклический или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одно или большее количество ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим (также в данном документе называемый «карбоциклическая группа» или «циклоалифатическая группа»), который, если не указано иное, имеет единственную точку присоединения к оставшейся части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-12 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода (например, C_{1-6}). В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода (например, C_{1-5}). В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода (например, C_{1-4}). В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода (например, C_{1-3}), а в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода (например, C_{1-2}). Пригодные алифатические группы включают в себя, помимо прочего, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды. В некоторых вариантах осуществления термин «алифатический» относится к прямоцепочечной (т. е. неразветвленной) или разветвленной, необязательно замещенной углеводородной цепи, которая является полностью насыщенной или содержит одно или большее количество ненасыщенных звеньев, имеющих единственную точку присоединения к оставшейся части молекулы.

Алкил. Термин «алкил», который применяется отдельно или в качестве составной части более крупного фрагмента, означает насыщенную, необязательно замещенную прямую или разветвленную углеводородную группу, имеющую (если не указано иное) 1-

12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 или 1-2 атома углерода (например, C_{1-12} , C_{1-10} , C_{1-8} , C_{1-6} , C_{1-4} , C_{1-3} или C_{1-2}). Иллюстративные алкильные группы включают в себя метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил и гептил.

Алкенил. Термин «алкенил», который применяется отдельно или в составе более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной прямой или разветвленной углеводородной цепи, имеющей по меньшей мере одну двойную связь и содержащей (если не указано иное) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 или 2-3 атома углерода (например, C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} , C_{2-4} или C_{2-3}). Иллюстративные алкенильные группы включают в себя этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и гептенил.

Алкинил. Термин «алкинил», который применяется отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей (если не указано иное) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 или 2-3 атома углерода (например, C_{2-12} , C_{2-10} , C_{2-8} , C_{2-6} , C_{2-4} или C_{2-3}). Иллюстративные алкинильные группы включают в себя этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и гептинил.

Арил. В контексте данного документа термин «арил» относится к моноциклическим, бициклическим и полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от шести до четырнадцати членов кольца (например, C_{6-14}), при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и каждое кольцо в системе содержит от трех до семи членов кольца. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах осуществления «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает в себя, помимо прочего, фенил, нафтил, антрацил и т. п., которые могут иметь один или большее количество заместителей. Если не указано иное, «арильные» группы представляют собой углеводороды.

Бивалентный. В контексте данного документа термин «бивалентный» относится к химическому фрагменту с двумя точками присоединения к оставшейся части молекулы. Например, термин «бивалентная C_{1-6} алифатическая группа» относится к двухвалентным алифатическим группам, которые, как определено в настоящем документе, содержат 1-6 алифатических атомов углерода.

Карбоциклил. В контексте данного документа термины «карбоциклил», «карбоцикл» и «карбоциклическое кольцо» относятся к насыщенным или частично ненасыщенным циклическим алифатическим моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, как описано в данном документе, имеющим от 3 до 14 членов, причем алифатическая кольцевая система является необязательно замещенной, как описано в данном документе. Карбоциклические группы включают в себя, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, норборнил, адамантил и циклооктаденил. В некоторых вариантах осуществления «карбоциклил» (или «циклоалифатический») относится к необязательно замещенному

моноциклическому C₃-C₈ углеводороду или необязательно замещенному бициклическому C₆-C₁₀ углеводороду, полностью насыщенному или содержащему одно или большее количество ненасыщенных звеньев, но не являющемуся ароматическим, который имеет одну точку присоединения к оставшейся части молекулы. Термин «циклоалкил» относится к необязательно замещенной насыщенной кольцевой системе, содержащей от около 3 до около 10 атомов углерода в кольце. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы имеют 3-6 углеродов. Иллюстративные моноциклические циклоалкильные кольца включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Термин «циклоалкенил» относится к необязательно замещенной неароматической моноциклической или полициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от около 3 до около 10 атомов углерода. Иллюстративные моноциклические циклоалкенильные кольца включают в себя циклопентенил, циклогексенил и циклогептенил.

Носитель. В контексте данного документа термин «носитель» относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или несущей среде, с которыми вводится композиция. В некоторых вариантах осуществления носители могут включать в себя стерильные жидкости, такие как, например, вода и масла, включая нефтяные масла, масла животного, растительного или синтетического происхождения, такие как, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления носители представляют собой или включают в себя один или большее количество твердых компонентов.

Вспомогательное вещество. В контексте данного документа термин «вспомогательное вещество» относится к нетерапевтическому средству, которое может быть включено в фармацевтическую композицию, например, для обеспечения или достижения желаемой консистенции или стабилизирующего эффекта. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают в себя, например, крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и т. п.

Гетероарил. В контексте данного документа термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые отдельно или как часть большего фрагмента, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкокси», относятся к моноциклическим или бициклическим кольцевым группам, имеющим от 5 до 10 атомов в кольце (например, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или 9-10-членный бициклический гетероарил); имеющим 6, 10 или 14 π -электронов в циклической системе; и имеющим, в дополнение к атомам углерода, от одного до пяти гетероатомов. Иллюстративные гетероарильные группы включают в себя, помимо прочего, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиридонил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил,

пуринил, нафтиридинил, птеридинил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, тиенопиримидинил, триазолопиридинил и бензоизоксазоллил. В контексте данного документа термины «гетероарил» и «гетероар-» также включают в себя группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклических колец, при этом радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце (т.е. бициклическом гетероарильном кольце, имеющем от 1 до 3 гетероатомов). Неограничивающие примеры включают в себя индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазоллил, бензимидазоллил, бензотиазоллил, бензотиадиазоллил, бензоксазоллил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазоллил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он и бензоизоксазоллил. Термин «гетероарил» может применяться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматическая группа», любой из которых включает в себя кольца, которые являются необязательно замещенными.

Гетероатом. В контексте данного документа термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает в себя любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизированную форму основного азота.

Гетероцикл. В контексте данного документа термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 3-8-членному моноциклическому или 6-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным и имеет, помимо атомов углерода, один или большее количество, например, от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При применении в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает в себя замещенный азот. Например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе через любой гетероатом или атом углерода с образованием стабильной структуры, и любой из атомов в кольце может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают в себя, помимо прочего, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и тиаморфолинил. Гетероциклическая группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно моно-, би- или трициклической, более предпочтительно моно- или бициклической. Бициклическое гетероциклическое кольцо также включает в себя группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или циклоалифатических

колец. Иллюстративные бициклические гетероциклические группы включают в себя индолинил, изоиндолинил, бензодиоксолил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 2,3-дигидробензофуранил и тетрагидрохинолинил. Бициклическое гетероциклическое кольцо также может представлять собой спироциклическую кольцевую систему (например, 7-11-членное спироциклическое конденсированное гетероциклическое кольцо, имеющее, помимо атомов углерода, один или большее количество гетероатомов, как определено выше (например, один, два, три или четыре гетероатома)).

Частично ненасыщенный. В контексте данного документа термин «частично ненасыщенный», когда речь идет о кольцевом фрагменте, означает кольцевой фрагмент, который включает в себя по меньшей мере одну двойную или тройную связь между атомами в кольце. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата колец, имеющих множество участков ненасыщенности, но не предназначен для включения неароматических (например, арильных или гетероарильных) фрагментов, как определено в данном документе.

Пациент или субъект. В контексте данного документа термин «пациент» или «субъект» относится к любому организму, которому вводится или может быть введена предложенная композиция, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целях. Типичные пациенты или субъекты включают в себя животных (*например*, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, отличные от человека приматы и/или люди). В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект страдает от одного или большего количества нарушений или патологических состояний или предрасположен к ним. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект демонстрирует один или большее количество симптомов нарушения или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления у пациента или субъекта диагностировано одно или большее количество нарушений или патологических состояний. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект получает или получал определенную терапию для диагностики и/или лечения заболевания, нарушения или патологического состояния.

Фармацевтическая композиция. В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» относится к активному веществу, составленному вместе с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления активное вещество присутствует в количестве стандартной дозы, подходящем для введения в рамках терапевтической схемы, которое показывает статистически значимую вероятность достижения заданного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть специально составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая те, которые адаптированы для следующего: пероральное введение, например, жидкие лекарственные формы для перорального введения (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки,

например, предназначенные для трансбуккальной, сублингвальной и системной абсорбции, болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентеральное введение, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или состава с замедленным высвобождением; местное применение, например, в виде крема, мази, пластыря или спрея с контролируемым высвобождением, наносимых на кожу, применяемых к легким или в полости рта; интравагинальное или интаректальное введение, например, в виде пессария, крема или пены; сублингвальное применение; глазное; трансдермальное; или введение через нос, легкие и другие поверхности слизистых оболочек.

Фармацевтически приемлемый. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением «польза/риск».

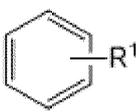
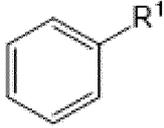
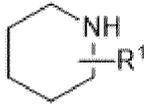
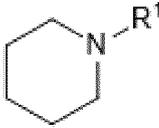
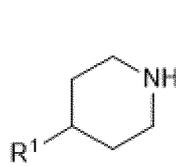
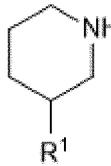
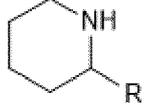
Фармацевтически приемлемый носитель. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или растворитель, инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого соединения от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают в себя: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; pH-буферные растворы; сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтически приемлемая соль. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям таких соединений, которые подходят для применения в фармацевтике, *т.е.* к солям, которые в рамках рационального

медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и тому подобного и являются соразмерными с разумным соотношением «польза/риск». Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge, и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977).

Предотвращать или *предотвращение*. В контексте данного документа термины «предотвращать» или «предотвращение» при использовании в связи с возникновением заболевания, нарушения и/или патологического состояния, относятся к снижению риска развития заболевания, расстройства и/или патологического состояния и/или к отсрочке появления одной или большего количества характеристик или симптомов заболевания, нарушения или патологического состояния. Предотвращение может считаться завершённым, если начало заболевания, нарушения или патологического состояния было отложено на заранее определенный период времени.

Замещенный или *необязательно замещенный*. В соответствии с описанием в данном документе соединения по данному изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В общем случае термин «замещенный», которому предшествует или не предшествует термин «необязательно», означает, что один или большее количество атомов водорода обозначенного фрагмента замещены пригодным заместителем (т.е. как описано ниже для необязательно замещенных групп). «Замещенный» относится к одному или большему количеству атомов водорода, явно или неявно присутствующим в

структуре (например,  относится по меньшей мере к  ; и  относится по меньшей мере к , ,  или ). Если

не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь пригодный заместитель в каждом замещаемом положении группы, а когда существует возможность замещения более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в этом изобретении, предпочтительно представляют собой соединения, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. В контексте данного документа термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий, обеспечивающих их получение, выявление и, в

определенных вариантах осуществления, их выделение, очистку и применение для одной или большего количества целей, представленных в данном документе. Группы, описанные как «замещенные», предпочтительно имеют от 1 до 4 заместителей, более предпочтительно 1 или 2 заместителя. Группы, описанные как «необязательно замещенные», могут быть незамещенными или «замещенными», как описано выше.

Подходящие моновалентные заместители на замещаемом атоме углерода «необязательно замещенной» группы независимо представляют собой галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - $(5-6\text{-членное гетероарильное кольцо})$ или $3-6\text{-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, как исключение из вышеприведенного определения, два независимых варианта } \text{R}^\circ$, взятые вместе со своим(-и) промежуточным(-и) атомом(-ами), образуют $3-12\text{-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено, как определено ниже.}$

Подходящие моновалентные заместители на R° (или кольцо, образованное двумя независимыми случаями R° вместе с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\lambda$, $-(\text{галоген}\text{R}^\lambda)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\lambda)_2$, $-\text{O}(\text{галоген}\text{R}^\lambda)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\lambda_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\lambda_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\lambda$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\lambda\text{C}(\text{O})\text{R}^\lambda$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\lambda_3$, $-\text{OSiR}^\lambda_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\lambda$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\lambda$ или $-\text{SSR}^\lambda$, где каждый R^λ является незамещенным или, в случае, если ему предшествует «галоген», замещенным только одним или большим количеством галогенов, и независимо

выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 3-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода R° включают в себя $=O$ и $=S$.

Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода «необязательно замещенной» группы включают в себя следующие: $=O$ («оксо»), $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, в которых каждый независимый вариант R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 3-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы, включают в себя: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, в которых каждый независимый вариант R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители в алифатической группе R^λ включают в себя галоген, $-R^\lambda$, $-(\text{галоген}R^\lambda)$, $-OH$, $-OR^\lambda$, $-O(\text{галоген}R^\lambda)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\lambda$, $-NH_2$, $-NHR^\lambda$, $-NR^\lambda_2$ или $-NO_2$, где каждый R^λ является незамещенным или, в случае, если ему предшествует «галоген», замещенным только одним или большим количеством галогенов, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 3-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители замещаемого атома азота «необязательно замещенной» группы включают в себя $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена как определено ниже, или незамещенное 3-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, как исключение из вышеприведенного определения, два независимых варианта R^\dagger , взятые вместе со своим(-и) промежуточным(-и) атомом(-ами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

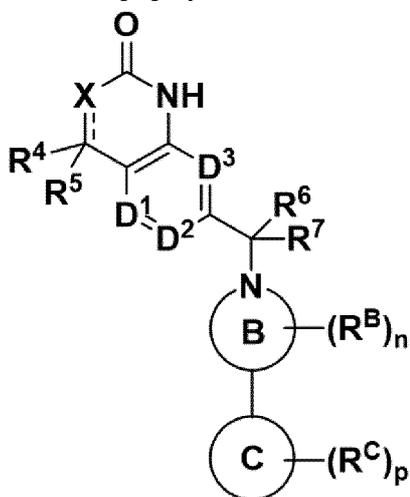
Подходящие заместители в алифатической группе R^\ddagger независимо представляют собой галоген, $-R^\lambda$, $-(\text{галоген}R^\lambda)$, $-OH$, $-OR^\lambda$, $-O(\text{галоген}R^\lambda)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\lambda$, $-NH_2$, $-NHR^\lambda$, $-NR^\lambda_2$ или $-NO_2$, где каждый R^λ является незамещенным или, в случае, если ему предшествует «галоген», замещенным только одним или большим количеством галогенов, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 3-

6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Лечить. В контексте данного документа термин «лечить» (также «лечение» или «процесс лечения») относится к любому введению терапии, которая частично или полностью облегчает, ослабляет, улучшает, подавляет, задерживает начало, снижает тяжесть и/или уменьшает частоту появления одного или большего количества симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, нарушения и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может проводиться у субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или патологического состояния, и/или у субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или патологического состояния. Альтернативно или дополнительно, такое лечение может проводиться у субъекта, у которого проявляется один или большее количество установленных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться у субъекта, которому был поставлен диагноз соответствующего заболевания, нарушения и/или патологического состояния.

Предложенные соединения

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

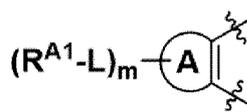
----- представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой $-C(R^1)=$, $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$ в зависимости от валентности;

если X представляет собой $-C(R^1)=$, то применимо одно из (i)-(iii):

(i) R^5 отсутствует;

R^1 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо А представляет собой 5-членный частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил или 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

(ii) R^5 отсутствует;

R^4 и $L^{D^1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила или 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

(iii) R^5 отсутствует;

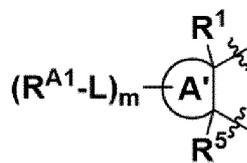
D^1 представляет собой S или NR, а D^2 отсутствует;

когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$:

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^2 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A' представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил или 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^a представляет собой водород или $-L^{R^3}-R^3$;

L^{R^3} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^4 и R^5 вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют *C=O, *C=S, *C=NR^L или необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^5 отсутствует; R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^L представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{L1}$ или необязательно замещенный C_{1-6} алкил;

R^{L1} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

D^1 представляет собой $C-L^{D^1}-R^8$, N, NR или S;

D^2 отсутствует, представляет собой $C-L^{D^2}-R^9$ или N, причем, когда D^1 представляет собой S или NR, D^2 отсутствует;

D^3 представляет собой CR^{10} или N;

L^{D^1} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

L^{D^2} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

R^8 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо В представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклилен, имеющий 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 9-16-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклический, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо С представляет собой фенил, 8-10-членный бициклический арил, 10-14-членный полициклический арил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 10-16-членный полициклический гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^B независимо представляет собой $-L^{RB}-R^{11}$;

каждый L^{RB} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый R^C независимо представляет собой $-L^{RC}-R^{12}$;

каждый L^{RC} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, =O, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^B и R^C вместе с промежуточными атомами образуют кольцо D, конденсированное с одним или обоими кольцом B и кольцом C, где

кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-

8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

два R, если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

два R', если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^m независимо представляет собой -OH, -CN или R;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

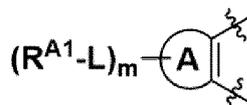
В некоторых вариантах осуществления:

----- представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой $-C(R^1)=$, $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$ в зависимости от валентности; если X представляет собой $-C(R^1)=$, то применимо одно из (i)-(iii):

(i) R^5 отсутствует;

R^1 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A представляет собой 5-членный частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил или 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

(ii) R^5 отсутствует;

R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членный частично ненасыщенный карбоциклил или 5-7-членный частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила или 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; или

(iii) R^5 отсутствует;

D^1 представляет собой S или NR, а D^2 отсутствует;

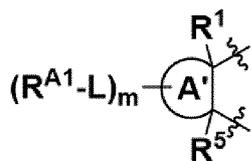
когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$:

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного

моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; или

R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; или

R^2 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A' представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил или 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^a представляет собой водород или $-L^{R^3}-R^3$;

L^{R^3} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

R^3 выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного

насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; или

R^4 и R^5 вместе с атомом углерода $*C$, к которому они присоединены, образуют $*C=O$, $*C=S$, $*C=NR^L$, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; или

R^5 отсутствует, а R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и

серы, причем каждый из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

R^L представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{L1}$ или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

R^{L1} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый R^{A1} независимо выбран из галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{B1} ;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алифатическую группу, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного

насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} , или

R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

D^1 представляет собой $C-L^{D1}-R^8$, N, NR или S;

D^2 отсутствует, представляет собой $C-L^{D2}-R^9$ или N, причем, когда D^1 представляет собой S или NR, D^2 отсутствует;

D^3 представляет собой CR^{10} или N;

L^{D1} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

L^{D2} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

R^8 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{8A} ;

каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{9A} ;

кольцо В представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклилен, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклилен, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 9-16-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклилен, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо С представляет собой фенил, 8-10-членный бициклический арил, 10-14-членный полициклический арил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 10-16-членный полициклический гетероарил, имеющий 1-5

гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^B независимо представляет собой $-L^{RB}-R^{11}$;

каждый L^{RB} независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый R^C независимо представляет собой $-L^{RC}-R^{12}$;

каждый L^{RC} независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из галогена, $=O$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{11A} ; или

R^B и R^C вместе с промежуточными атомами образуют кольцо D, конденсированное с одним или обоими кольцом B и кольцом C, где

кольцо D выбрано из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично

ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{D1} ;

каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; или

два R , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый R' независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично

ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; или

два R' , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый из R^{1A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{6A} , R^{8A} , R^{9A} , R^{11A} , R^{B1} , R^{D1} и R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$;

каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 3-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

или в двух независимых случаях R° вместе с промежуточными атомами образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ариловое моно- или

бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы

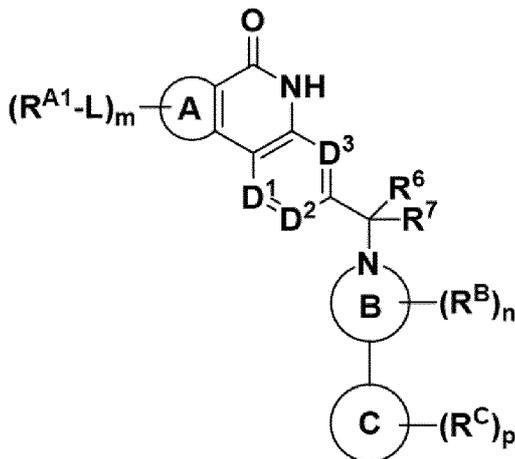
каждый R^m независимо представляет собой -OH, -CN или R;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

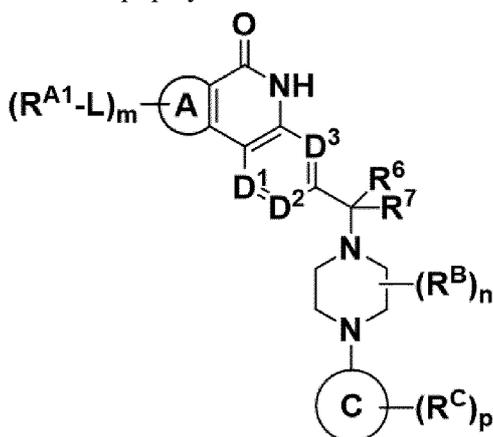
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца А, кольца В, кольца С, R^{A1} , R^B , R^C , L, m, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

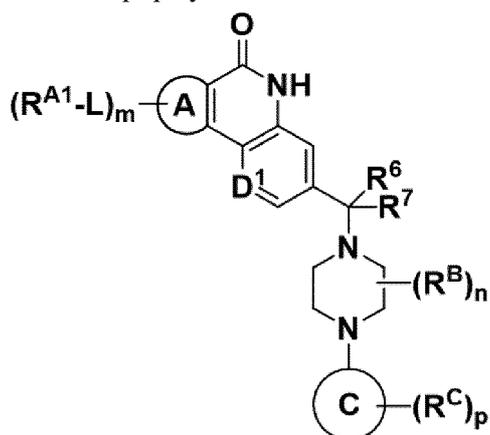
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле II-а:



II-a

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца А, кольца С, R^{A1} , R^B , R^C , L, m, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

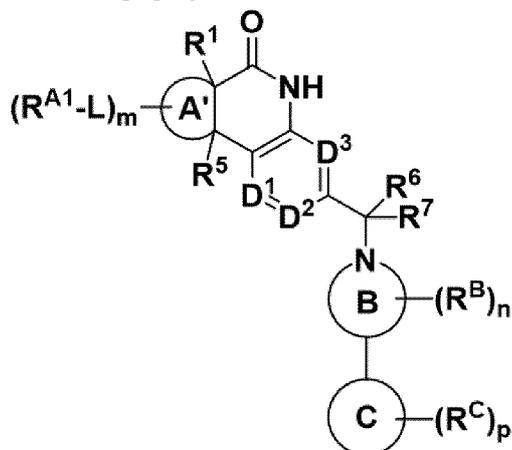
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле II-a-i:



II-a-i

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^6 , R^7 , D^1 , кольца A, кольца C, R^{A1} , R^B , R^C , L, m, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

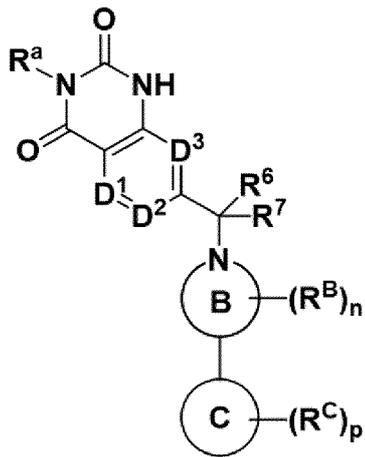
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца A', кольца B, кольца C, R^{A1} , R^B , R^C , L, m, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

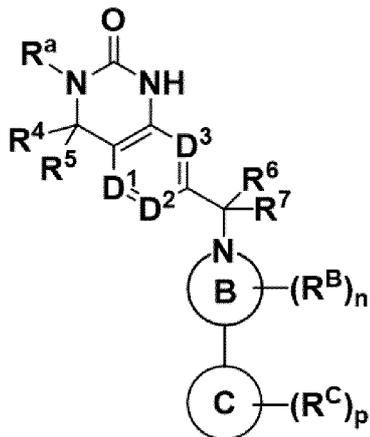
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле IV:



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^a , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца В, кольца С, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

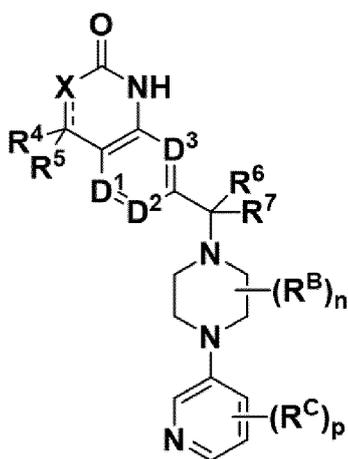
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле V:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^a , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца В, кольца С, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

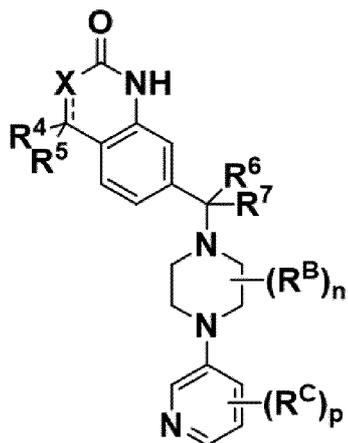
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле VI:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, D¹, D², D³, R^B, R^C, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

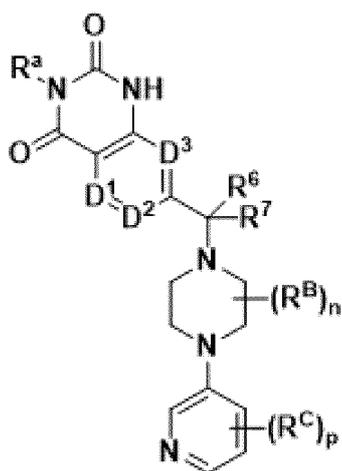
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле VI-a:



VI-a

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^B, R^C, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

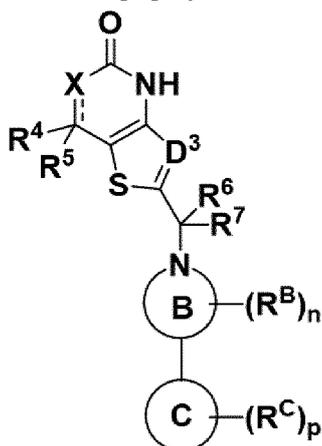
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле VI-b:



VI-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^a , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

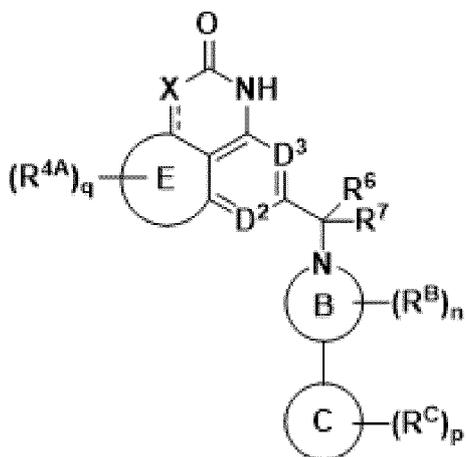
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле VII:



VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , D^3 , кольца B, кольца C, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле VIII:



VIII

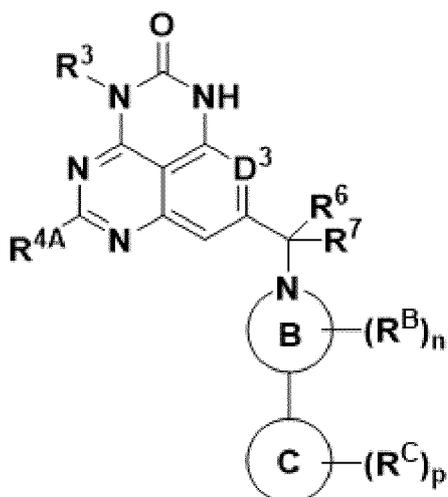
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X, D², D³, R^{4A}, R⁶, R⁷, кольца В, кольца С, R^B, R^C, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации;

когда X представляет собой -C(R¹)=, кольцо E выбрано из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила и 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

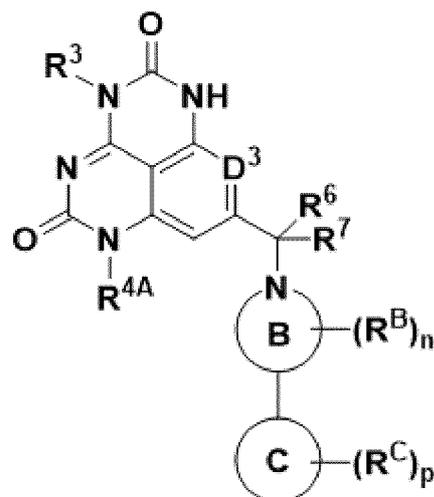
когда X представляет собой -C(R¹R²)- или -N(R^a)-, кольцо E выбрано из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

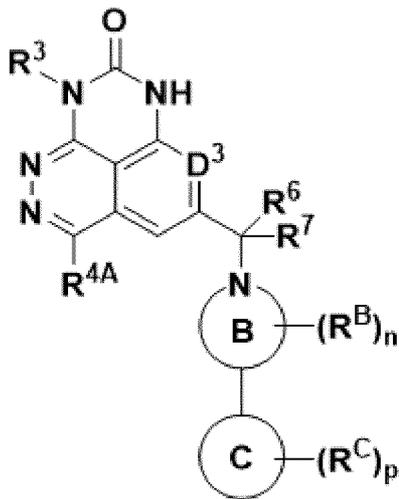
В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в данном документе, представляет собой соединение по формуле VIII-a, VIII-b, VIII-c или VIII-d:



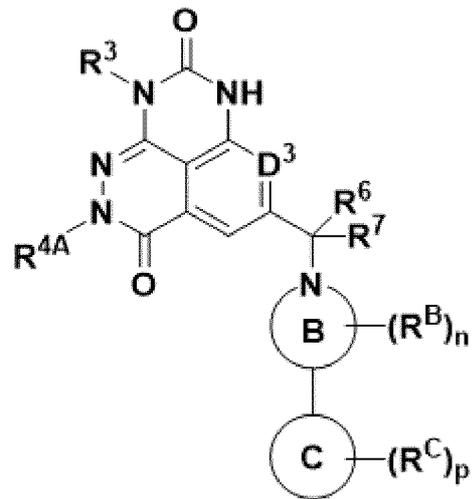
VIII-a



VIII-b



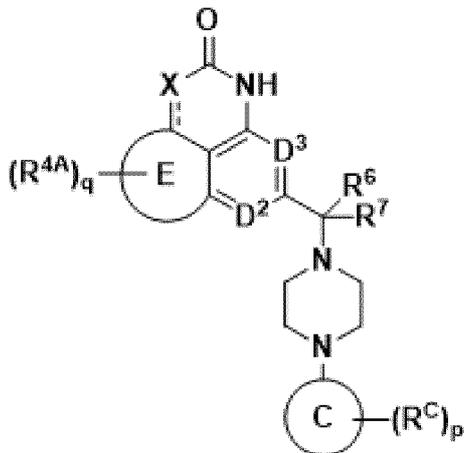
VIII-c



VIII-d

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из D^3 , R^3 , R^{4A} , R^6 , R^7 , кольца B, кольца C, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение по формуле IX:



IX

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X, D^2 , D^3 , R^{4A} , R^6 , R^7 , кольца C, R^C и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации;

когда X представляет собой $-C(R^1)=$, кольцо E выбрано из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила и 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$, кольцо E выбрано из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и

q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул I, VIII и IX кольцо E представляет собой пиримидиновое, пиримидиноновое, пиридазиновое или пиридазиновое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII и IX кольцо E представляет собой пиримидиновое кольцо.

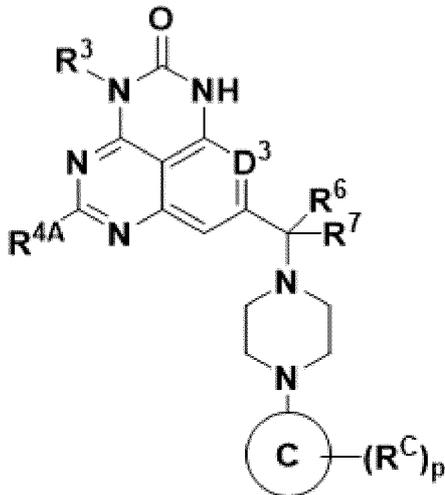
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII и IX q равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII и IX q равно 0.

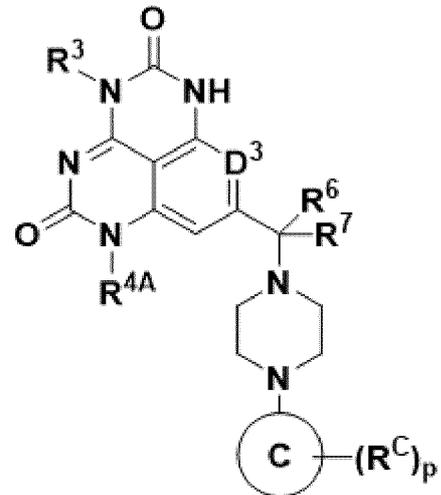
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII и IX q равно 1.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII и IX q равно 2.

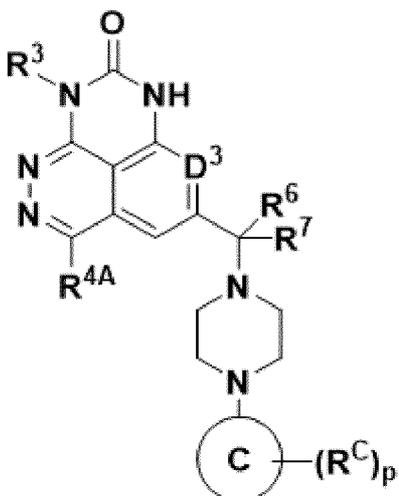
В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в данном документе, представляет собой соединение по формуле IX-a, IX-b, IX-c или IX-d:



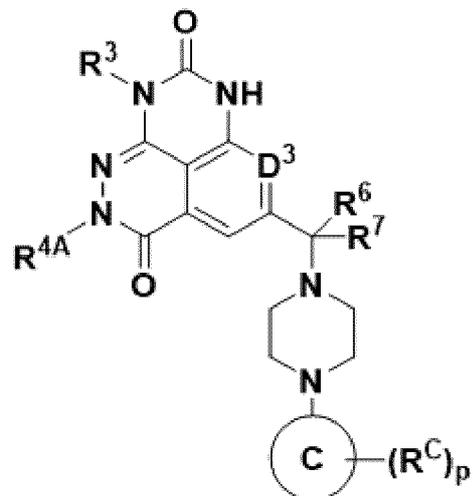
IX-a



IX-b



IX-c



IX-d

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из D^3 , R^3 , R^{4A} , R^6 , R^7 , кольца C, R^C и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в

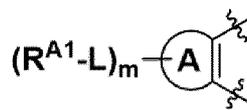
комбинации.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII --- представляет собой одинарную или двойную связь. В некоторых вариантах осуществления --- представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления --- представляет собой двойную связь.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1)=$, $-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)-$ или $-\text{N}(\text{R}^a)-$ в зависимости от валентности. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1)=$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{N}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d, X представляет собой $-\text{N}(\text{R}^a)-$.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1)=$, R^5 отсутствует.

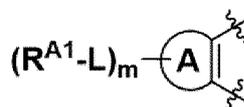
Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1)=$, R^1 и R^4 вместе с атомами углерода, к



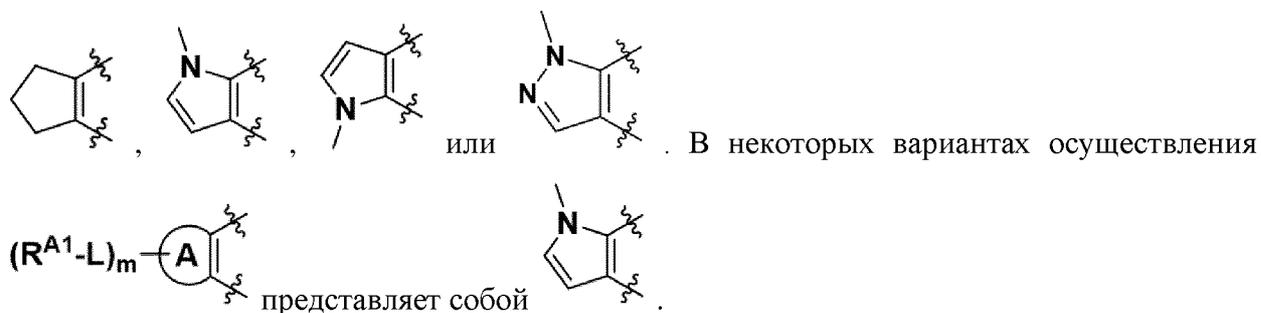
которым они присоединены, образуют конденсированное с изображенным лактамное кольцо.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, II, II-a, II-a-i, VI, ad VI-a и VII кольцо A представляет собой 5-членный частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членный частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пирролил или пиразолил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пирролил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиразолил.



В некоторых вариантах осуществления --- представляет собой



Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, II, II-a, II-a-i, VI, VI-a и VII R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила или 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 6-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 6-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1 гетероатом кислорода.

В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членный частично ненасыщенный карбоциклил или 5-7-членный частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила или 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

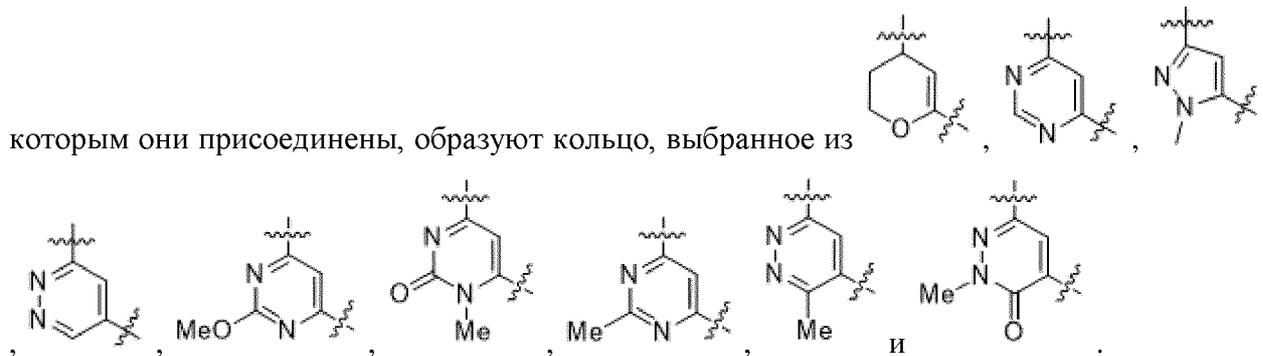
Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, V и VI R^5 отсутствует, а R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила или 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR^a , R^5 отсутствует, а R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила или 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^5 отсутствует, R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из фенила или 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из фенила или 5-6-членного моноциклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

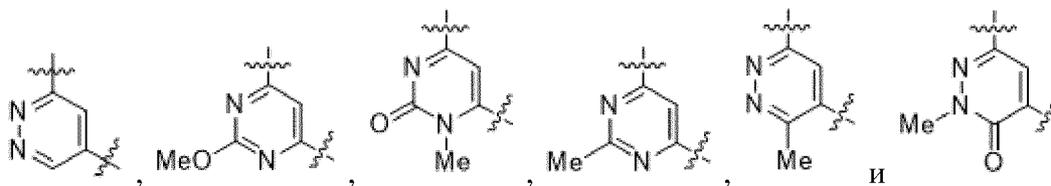
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой NR^a , R^5 отсутствует, R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из фенила или 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из фенила или 5-6-членного моноциклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к

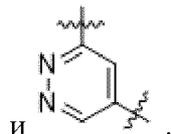
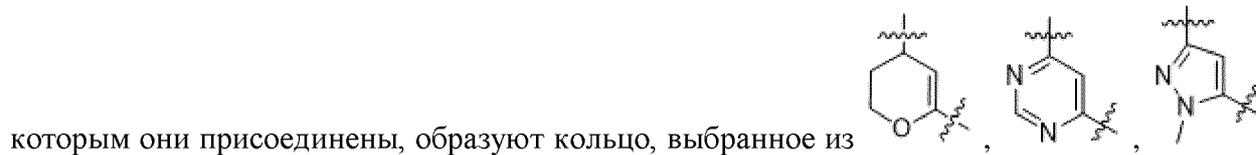


В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым

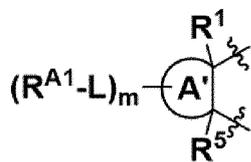




В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к



Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$, каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или R^2 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они



присоединены, образуют

конденсированное с изображенным лактамное

кольцо.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$, или в некоторых вариантах осуществления в формуле III R^1 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; и

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, -

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)-$, R^2 представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{NHOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{NHOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} , и

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CHPh}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}$

${}_4\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R[°])₂ и $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R[°])₂.

В некоторых вариантах осуществления R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A}, и

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CHPh}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R[°])₂ и $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R[°])₂.

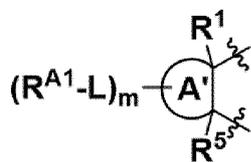
В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-\text{C}(\text{R}^1\text{R}^2)-$, R¹ и R² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного

или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$, R^2 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они

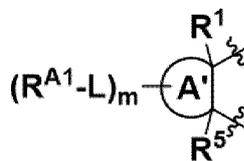


присоединены, образуют кольцо.

конденсированное с изображенным лактамное

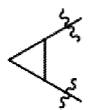
Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, III, VI и VI-a кольцо A' представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A' представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо A' представляет собой 3-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо A' представляет собой циклопропил.



В некоторых вариантах осуществления

представляет собой



Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-N(R^a)-$, или в некоторых вариантах осуществления в любой из формул IV, V или VI-b, R^a представляет собой водород или $-L^{R^3}-R^3$.

В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-L^{R^3}-R^3$. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^a представляет собой $-L^{R^3}-R^3$.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-N(R^a)-$, или в некоторых вариантах осуществления в формулах IV, V или VI-b, L^{R^3} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d L^{R^3} представляет собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_2 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_1 алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления L^{R^3} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O- $N(R^\circ)_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O- $N(R^\circ)_2$.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VI, VI-a и VII, когда X представляет собой $-N(R^a)-$, или в некоторых вариантах осуществления в формуле IV, V или VI-b, R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного

или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, причем C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, причем C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, причем C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1 или 2 независимо выбранными R^{3A} заместителями.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенную C_2 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный метил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-3} алифатическую группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-2} алифатическую группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенную C_2 алифатическую группу, которая

необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой этил, который необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} . В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой метил, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} представляет собой независимо выбранный галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} представляет собой фтор.

В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^a представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{NHOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода $^*\text{C}$, к которому они присоединены, образуют $^*\text{C}=\text{O}$, $^*\text{C}=\text{S}$, $^*\text{C}=\text{NR}^L$ или необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{NHOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично

ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂ и -S(O)N(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^5 независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} , и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, -(CH₂)₀₋₄R°, -(CH₂)₀₋₄OR°, -O(CH₂)₀₋₄R°, -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂, -(CH₂)₀₋₄SR°, -(CH₂)₀₋₄Ph, -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH=CHPh, -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-пиридила, -NO₂, -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂, -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°, -N(R°)C(S)R°, -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂, -N(R°)C(S)NR°₂, -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°, -N(R°)N(R°)C(O)R°, -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂, -N(R°)N(R°)C(O)OR°, -(CH₂)₀₋

${}^4\text{C(O)R}^\circ$, $-\text{C(S)R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)OSiR}^\circ_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)R}^\circ$, $-\text{OC(O)(CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC(O)R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)NR}^\circ_2$, $-\text{C(S)NR}^\circ_2$, $-\text{C(S)SR}^\circ$, $-\text{SC(S)SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)NR}^\circ_2$, $-\text{C(O)N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C(O)C(O)R}^\circ$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\circ$, $-\text{C(NOR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)(=NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)(=NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)R}^\circ$, $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$, $-\text{N(R}^\circ)\text{S(O)(=NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{N(OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C(NH)NR}^\circ_2$, $-\text{P(O)}_2\text{R}^\circ$, $-\text{P(O)R}^\circ_2$, $-\text{OP(O)R}^\circ_2$, $-\text{OP(O)(OR}^\circ)_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R[°])₂ и $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R[°])₂.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый R^{4A} независимо выбран из C₁₋₆ алифатической группы и -OC₁₋₆ алифатической группы.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый R^{4A} независимо выбран из метила и метокси.

В некоторых вариантах осуществления R⁵ представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют *C=O, *C=S, *C=NR^L или необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют *C=O или необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют *C=O. В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, V, VI, VI-a и VII R⁴ и L^{D1}-R⁸ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома азота. В некоторых вариантах осуществления R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный пиримидинил.

В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{L1}$ или необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^L представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{L1}$ или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O- $N(R^\circ)_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O- $N(R^\circ)_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{L1} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления каждый L представляет собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O- $N(R^\circ)_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O- $N(R^\circ)_2$.

${}^4\text{OC(O)R}^\circ$, $-\text{OC(O)(CH}_2\text{)}_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC(O)R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C(O)NR}^\circ_2$, $-\text{C(S)NR}^\circ_2$, $-\text{C(S)SR}^\circ$, $-\text{SC(S)SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC(O)NR}^\circ_2$, $-\text{C(O)N(OR}^\circ\text{)R}^\circ$, $-\text{C(O)C(O)R}^\circ$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\circ$, $-\text{C(NOR}^\circ\text{)R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)(=NR}^\circ\text{)R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS(O)}_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)(=NR}^\circ\text{)NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S(O)R}^\circ$, $-\text{N(R}^\circ\text{)S(O)}_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N(R}^\circ\text{)S(O)}_2\text{R}^\circ$, $-\text{N(R}^\circ\text{)S(O)(=NR}^\circ\text{)R}^\circ$, $-\text{N(OR}^\circ\text{)R}^\circ$, $-\text{C(NH)NR}^\circ_2$, $-\text{P(O)}_2\text{R}^\circ$, $-\text{P(O)R}^\circ_2$, $-\text{OP(O)R}^\circ_2$, $-\text{OP(O)(OR}^\circ\text{)}_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R[°])₂ и $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R[°])₂.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо выбран из галогена, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂, C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и

серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{B1} ; и

каждый R^{B1} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой необязательно замещенную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{A1} независимо представляет собой необязательно замещенный метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического

карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алифатическую группу, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} , или

R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} , и

каждый R^{6A} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, -

$C(NOR^{\circ})R^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^{\circ})R^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^{\circ}_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^{\circ})NR^{\circ}_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$, $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$, $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$, $-N(R^{\circ})S(O)(=NR^{\circ})R^{\circ}$, $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$, $-C(NH)NR^{\circ}_2$, $-P(O)_2R^{\circ}$, $-P(O)R^{\circ}_2$, $-OP(O)R^{\circ}_2$, $-OP(O)(OR^{\circ})_2$, $-SiR^{\circ}_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенную C_2 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-CH_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^6 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^6 представляет собой водород или дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенную C_2 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-CH_2CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^7 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^7 представляет собой водород или дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^6 и R^7 представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый из R^6 и R^7 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый из R^6 и R^7 представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый из R^6 и R^7 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый из R^6 и R^7 представляет собой дейтерий.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI и VI-b D^1 представляет собой $C-L^{D1}-R^8$ или N.

В некоторых вариантах осуществления D^1 представляет собой $C-L^{D1}-R^8$. В некоторых вариантах осуществления D^1 представляет собой N.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, II, II-a, II-a-i, VI, VI-b и VII D^1 представляет собой S или NR, а D^2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления D^1 представляет собой S, а D^2 отсутствует.

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI и VI-b L^{D1} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой

необязательно замещенную бивалентную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_1 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D1} представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления R^8 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^8 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического

арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{8A} , и

каждый R^{8A} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой водород или необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -F или -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -F. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой необязательно замещенный 3-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления R^8 представляет собой необязательно замещенный циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления $C-L^{D1}-R^8$ выбран из -CH, -CF, -CCl, -CClF $_2$, -COCH $_3$, -C-циклопропила, -C(гидроксиметил), -C(цианометил) и -C(метоксиметил).

В некоторых вариантах осуществления D^2 отсутствует, представляет собой $C-L^{D2}-R^9$ или N. В некоторых вариантах осуществления D^2 отсутствует, представляет собой $C-L^{D2}-R^9$ или N, причем, когда D^1 представляет собой S или NR, D^2 отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d D^2 представляет собой $C-L^{D2}-R^9$. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a,

IX-b, IX-c и IX-d L^{D^2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^9 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d D^2 представляет собой CH . В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d D^2 представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления D^2 представляет собой $C-L^{D^2}-R^9$. В некоторых вариантах осуществления D^2 представляет собой N .

В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_1 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{D^2} представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления D^2 представляет собой CH .

В некоторых вариантах осуществления D^3 представляет собой CR^{10} или N .

В некоторых вариантах осуществления D^3 представляет собой CR^{10} .

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из

водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{NHOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_3\text{R}'$, $-\text{NHOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{OR})$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{9A} , и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CHPh}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-

$N(R^{\circ})_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^9 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой водород или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-CN$.

В некоторых вариантах осуществления R^{10} выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$ и $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

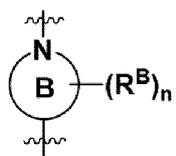
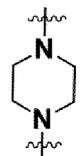
В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-F$.

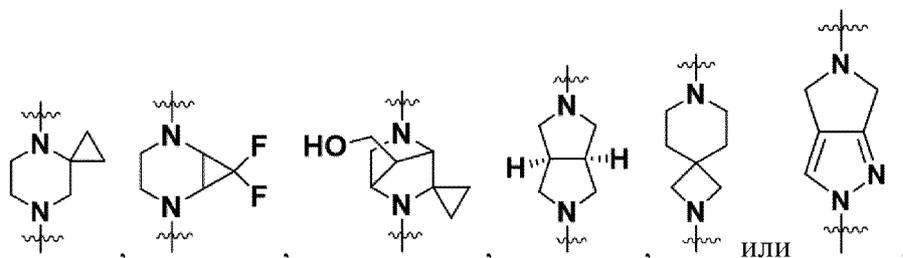
В некоторых вариантах осуществления D^3 представляет собой $-CH$. В некоторых вариантах осуществления D^3 представляет собой $-CF$.

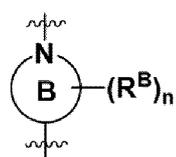
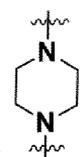
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d D^3 представляет собой CR^{10} . В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^{10} представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d R^{10} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d D^3 представляет

гетероциклический, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклический, имеющий 1-2 атома азота.

В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-16-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклический, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклический, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклический, имеющий 1-5 атомов азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклический, имеющий 1-2 атомов азота.

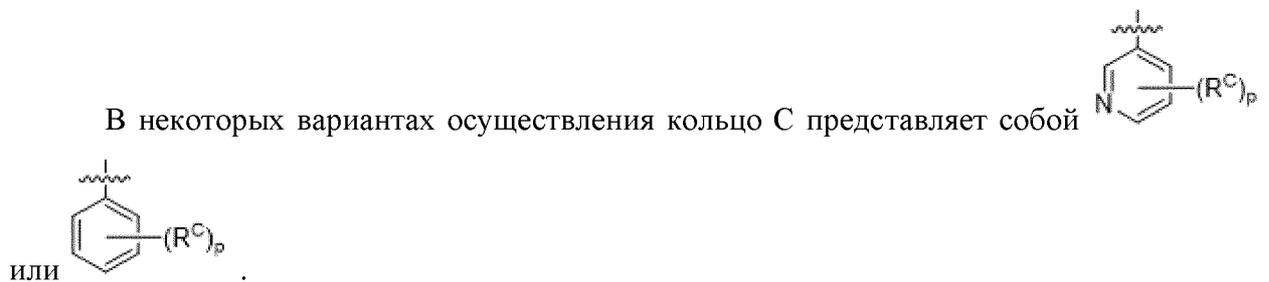
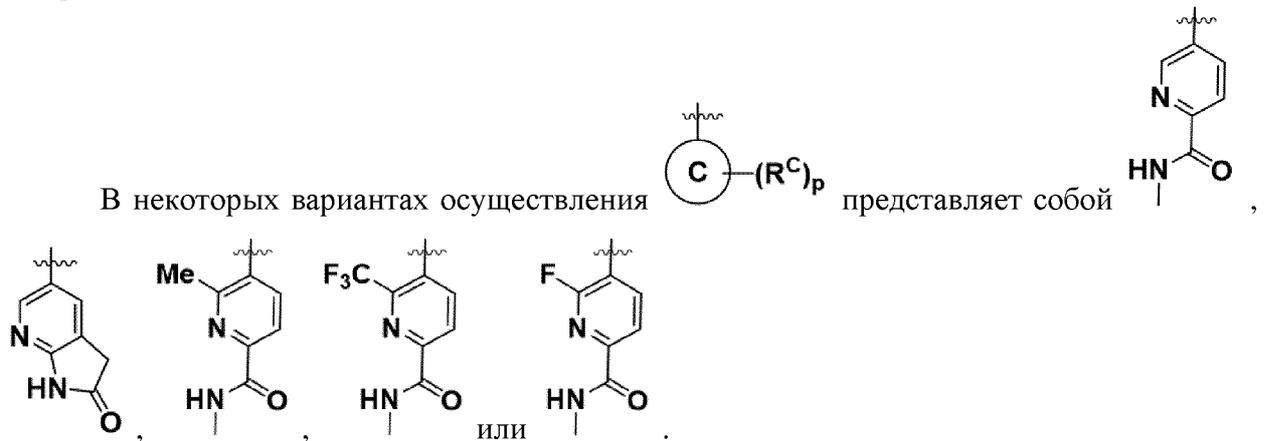
В некоторых вариантах осуществления  представляет собой ,



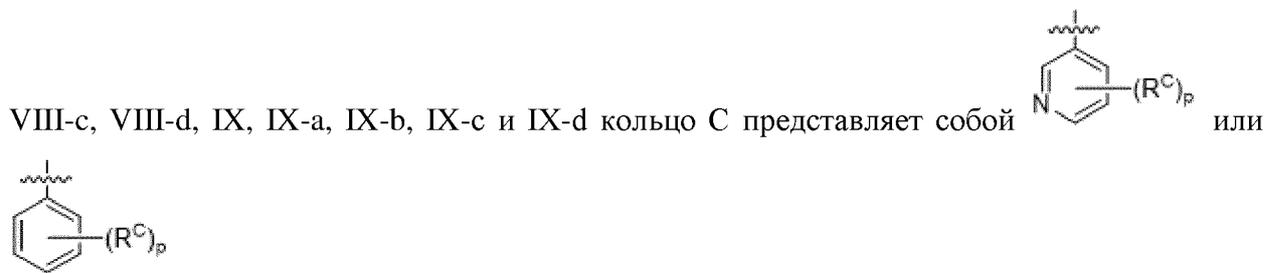
В некоторых вариантах осуществления  представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,

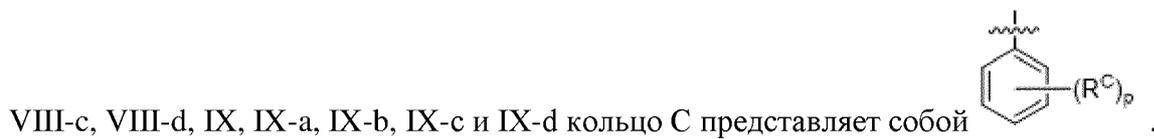
гетероцикл, имеющий 1-4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-2 атома азота.

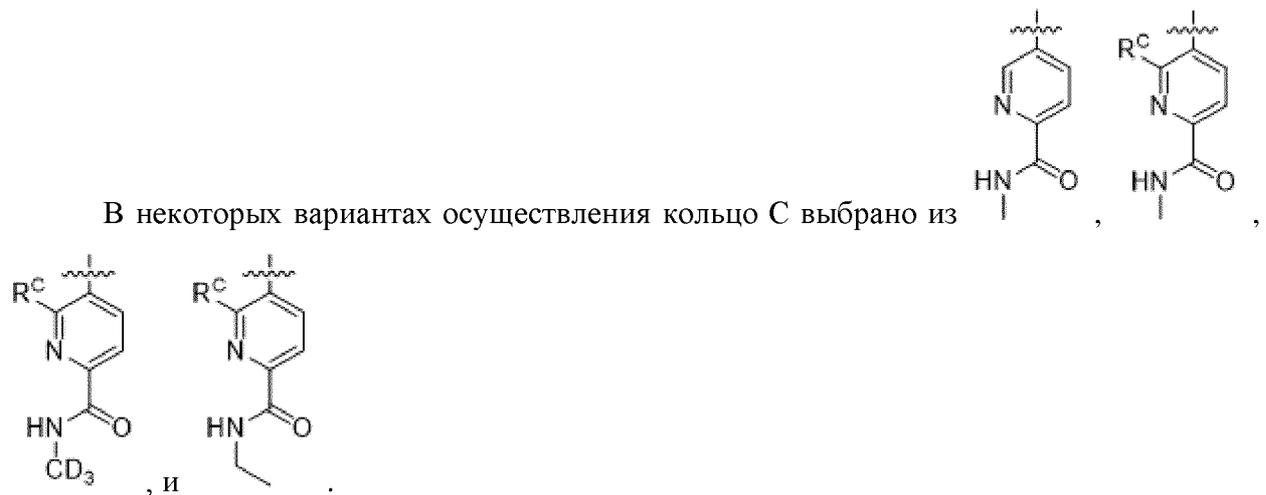


В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,



В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,





В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо представляет собой $-L^{RB}-R^{11}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^{RB} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^{RB} независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления L^{RB} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{RB} независимо представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{RB} независимо представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{RB} независимо представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{RB} независимо

представляет собой необязательно замещенную бивалентную C_1 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления L^{RB} представляет собой $-CH_2-$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^C независимо представляет собой $-L^{RC}-R^{12}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^{RC} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления каждый L^{RC} независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O- $N(R^\circ)_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O- $N(R^\circ)_2$.

В некоторых вариантах осуществления L^{RC} представляет собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, $=O$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или R^B и R^C вместе с промежуточными атомами могут образовывать кольцо D, конденсированное с одним или обоими из кольца B и кольца C.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из галогена, =O, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=NR^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂, C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{11A} ; и

каждый R^{11A} независимо выбран из галогена, -(CH₂)₀₋₄R°, -(CH₂)₀₋₄OR°, -O(CH₂)₀₋₄R°, -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂, -(CH₂)₀₋₄SR°, -(CH₂)₀₋₄Ph, -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH=CHPh, -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-пиридила, -NO₂, -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂, -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°, -N(R°)C(S)R°, -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂, -N(R°)C(S)NR°₂, -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°, -N(R°)N(R°)C(O)R°, -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂, -N(R°)N(R°)C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₄C(O)R°, -C(S)R°, -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°, -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃, -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°, -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°, -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°, -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂, -C(S)NR°₂, -C(S)SR°, -SC(S)SR°, -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂, -C(O)N(OR°)R°, -C(O)C(O)R°, -C(O)CH₂C(O)R°, -C(NOR°)R°, -(CH₂)₀₋₄SSR°, -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R°, -(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR°)R°, -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR°, -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R°, -(CH₂)₀₋₄-S(O)₂NR°₂, -(CH₂)₀₋₄S(O)(=NR°)NR°₂, -(CH₂)₀₋₄S(O)R°, -N(R°)S(O)₂NR°₂, -N(R°)S(O)₂R°, -N(R°)S(O)(=NR°)R°, -N(OR°)R°, -C(NH)NR°₂, -P(O)₂R°, -P(O)R°₂, -OP(O)R°₂, -OP(O)(OR°)₂, -SiR°₃, -(C₁₋₄ прямой или разветвленный алкилен)O-

$N(R^{\circ})_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^{\circ})_2$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11} независимо представляет собой галоген, $=O$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-F$. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-OR$. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, $=O$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $-C(O)N(Me)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $=O$.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой необязательно замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой метил, замещенный 1-3 атомами галогена. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой метил, замещенный 1-3 атомами фтора. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $-CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой $-F$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12} независимо выбран из $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCD_3$, $C(O)NHCH_2CH_2$, метила, трифторметила, фтора и тридейтерометила ($-CD_3$).

В некоторых вариантах осуществления каждый R^C независимо выбран из $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCD_3$, $C(O)NHCH_2CH_2$, метила, трифторметила, фтора и тридейтерометила ($-CD_3$).

В некоторых вариантах осуществления кольцо C замещено одним заместителем R^C , выбранным из $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCD_3$, $C(O)NHCH_2CH_2$, и необязательно замещено вторым заместителем R^C , выбранным из метила, трифторметила, фтора и тридейтерометила ($-CD_3$).

В некоторых вариантах осуществления кольцо C замещено одним заместителем R^C , выбранным из $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCD_3$, $C(O)NHCH_2CH_2$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо C замещено одним заместителем R^C , выбранным из $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCD_3$, $C(O)NHCH_2CH_2$, и вторым заместителем R^C , выбранным из метила, трифторметила, фтора и тридейтерометила ($-CD_3$).

В некоторых вариантах осуществления кольцо C замещено одним или двумя заместителями R^C , выбранными из метила и фтора, и третьим заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и

(метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо С замещено одним заместителем R^C , который представляет собой метил, и вторым заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления кольцо С замещено одним заместителем R^C , который представляет собой фтор, и вторым заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления кольца С замещено двумя заместителями R^C , каждый из которых представляет собой фтор, и третьим заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

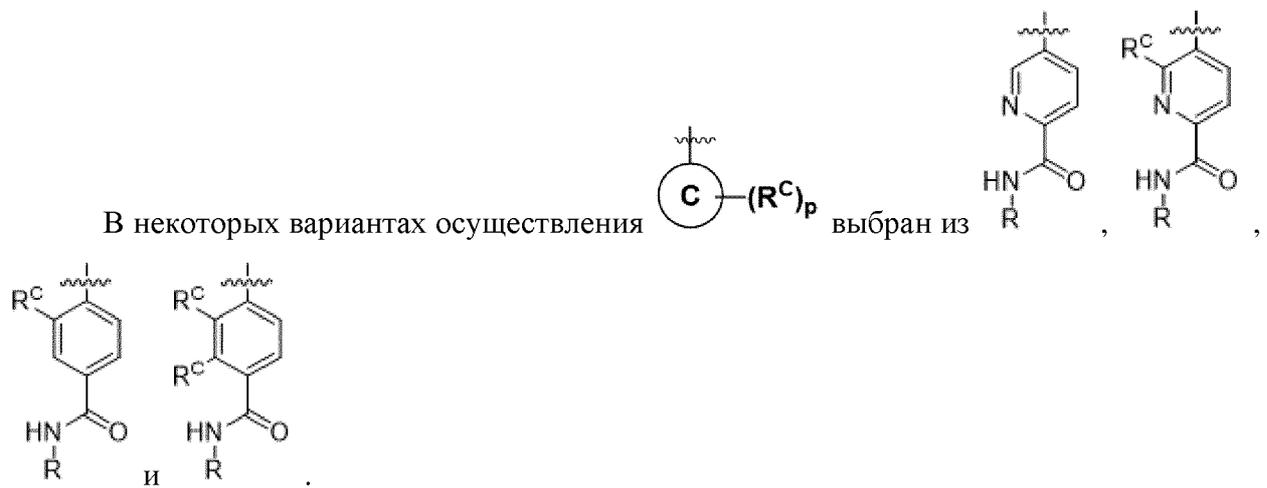
В некоторых вариантах осуществления кольца С представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^C , выбранными из метила и фтора, и третьим заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила,

(метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила,
 (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила,
 (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила,
 тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-
 оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и
 (метилпиперидинил)карбамила.

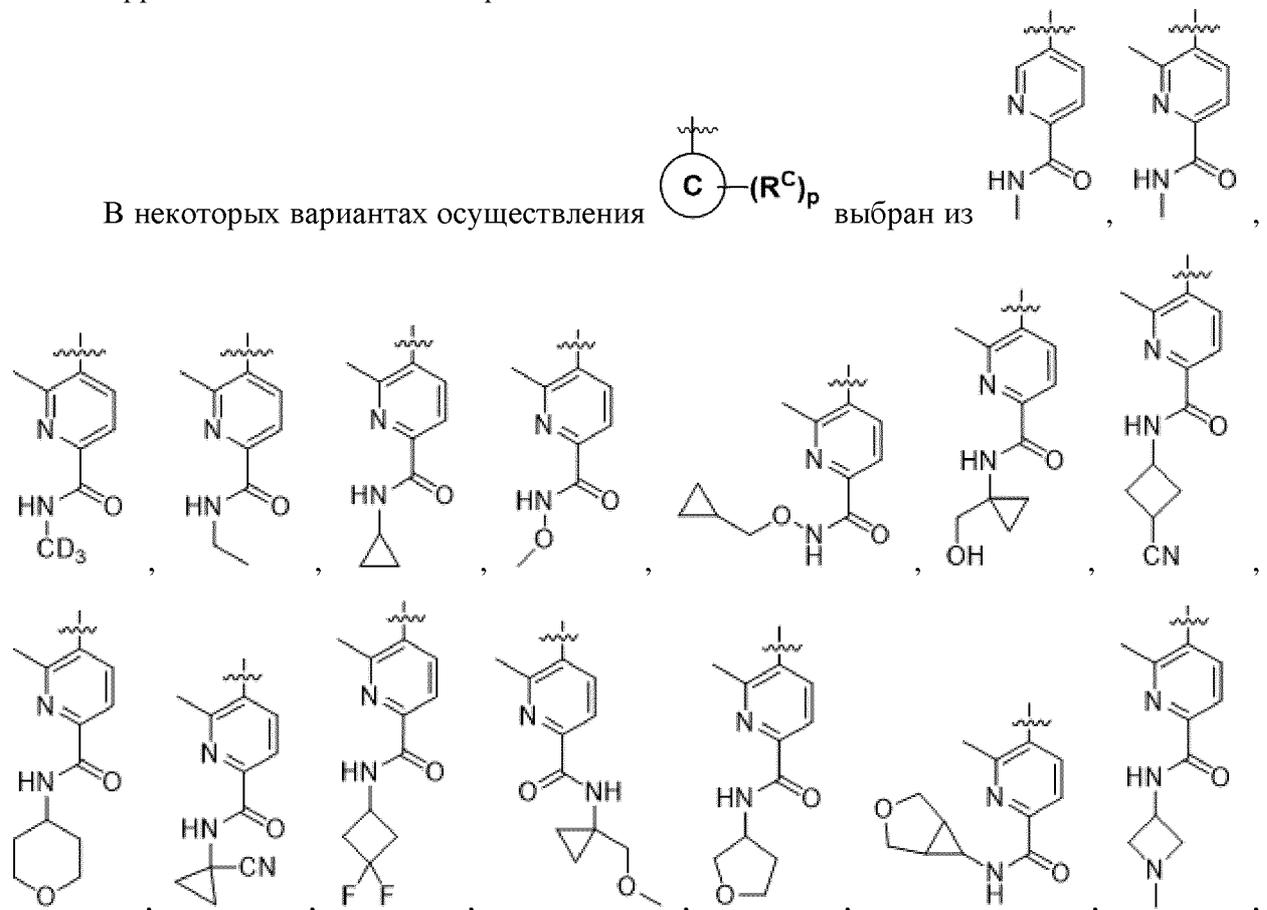
В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним заместителем R^C , который представляет собой метил, и вторым заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

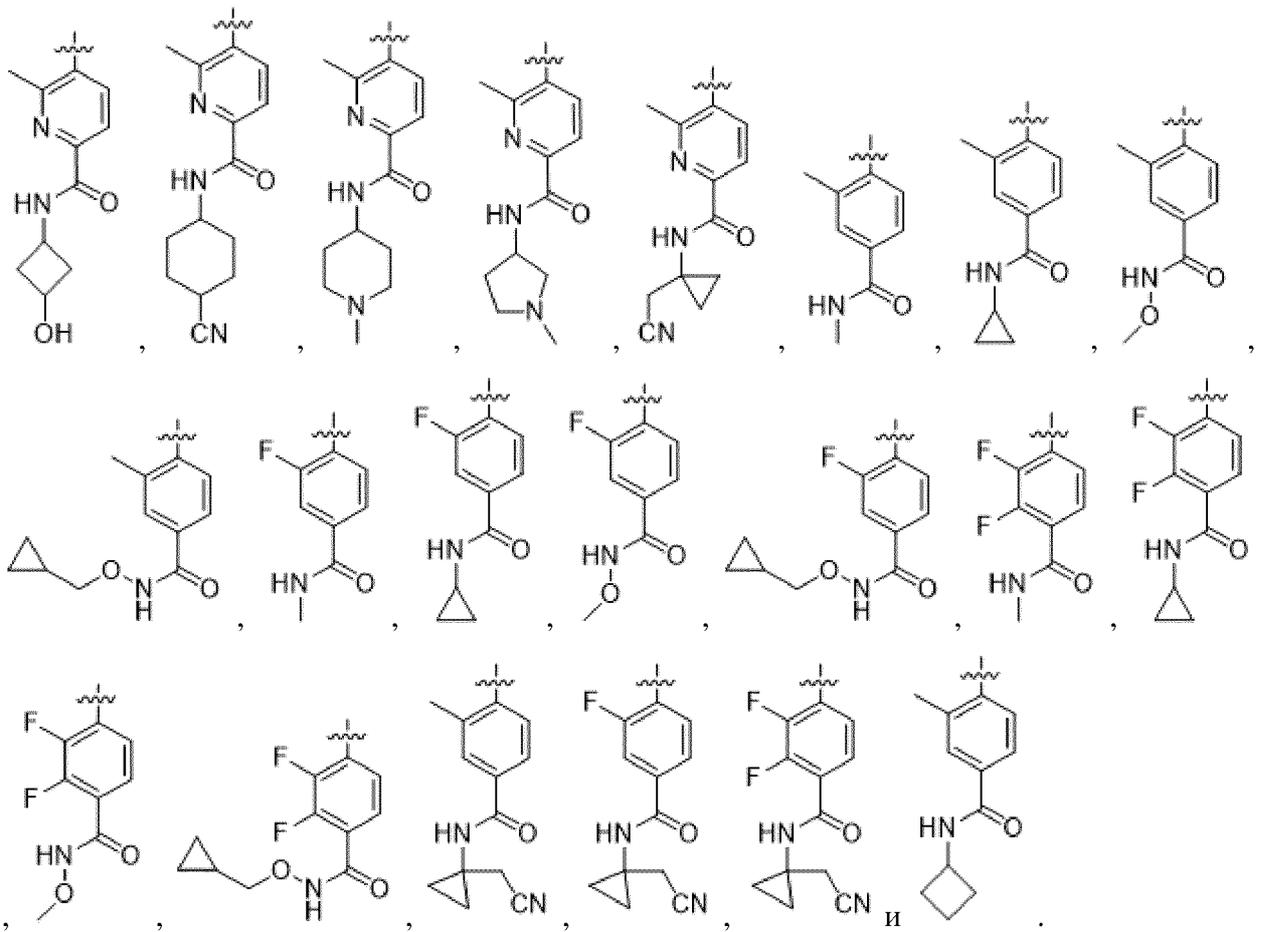
В некоторых вариантах осуществления кольца С представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним заместителем R^C , который представляет собой фтор, и вторым заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления кольца С представляет собой фенил, который замещен двумя заместителями R^C , каждый из которых представляет собой фтор, и третьим заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

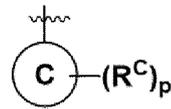


В некоторых вариантах осуществления предыдущего варианта осуществления:
 каждый R^{C} независимо выбран из метила и фтора; и
 каждый R независимо выбран из метила, циклопропила, метокси, циклопропилметокси, цианоциклопропила, цианометилциклопропила, гидроксиметилциклопропила, метоксиметилциклопропила, циклобутила, цианоциклобутила, гидроксциклобутила, дифторциклобутила, цианоциклогексила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанила, метилпирролидинила и метилпиперидинила.

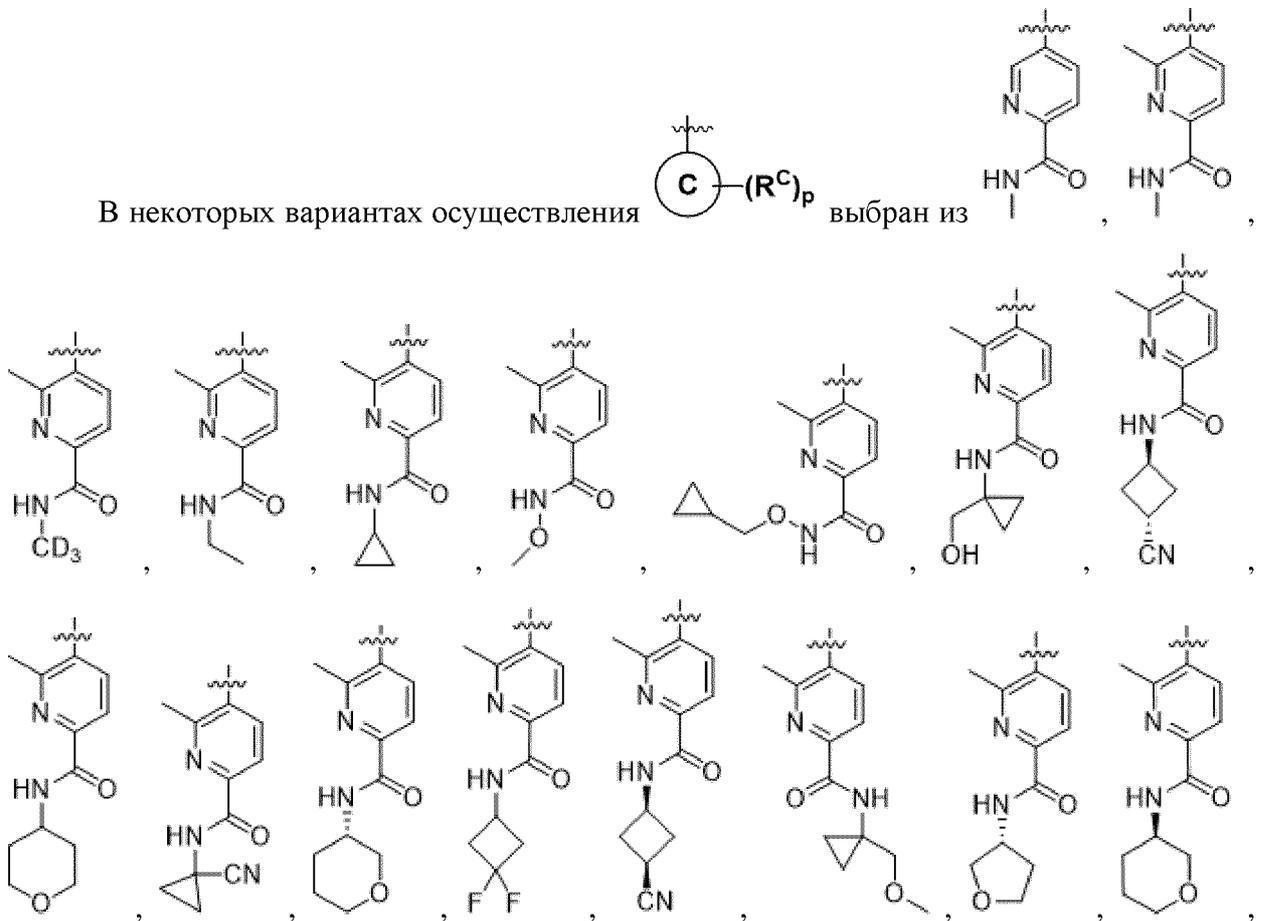


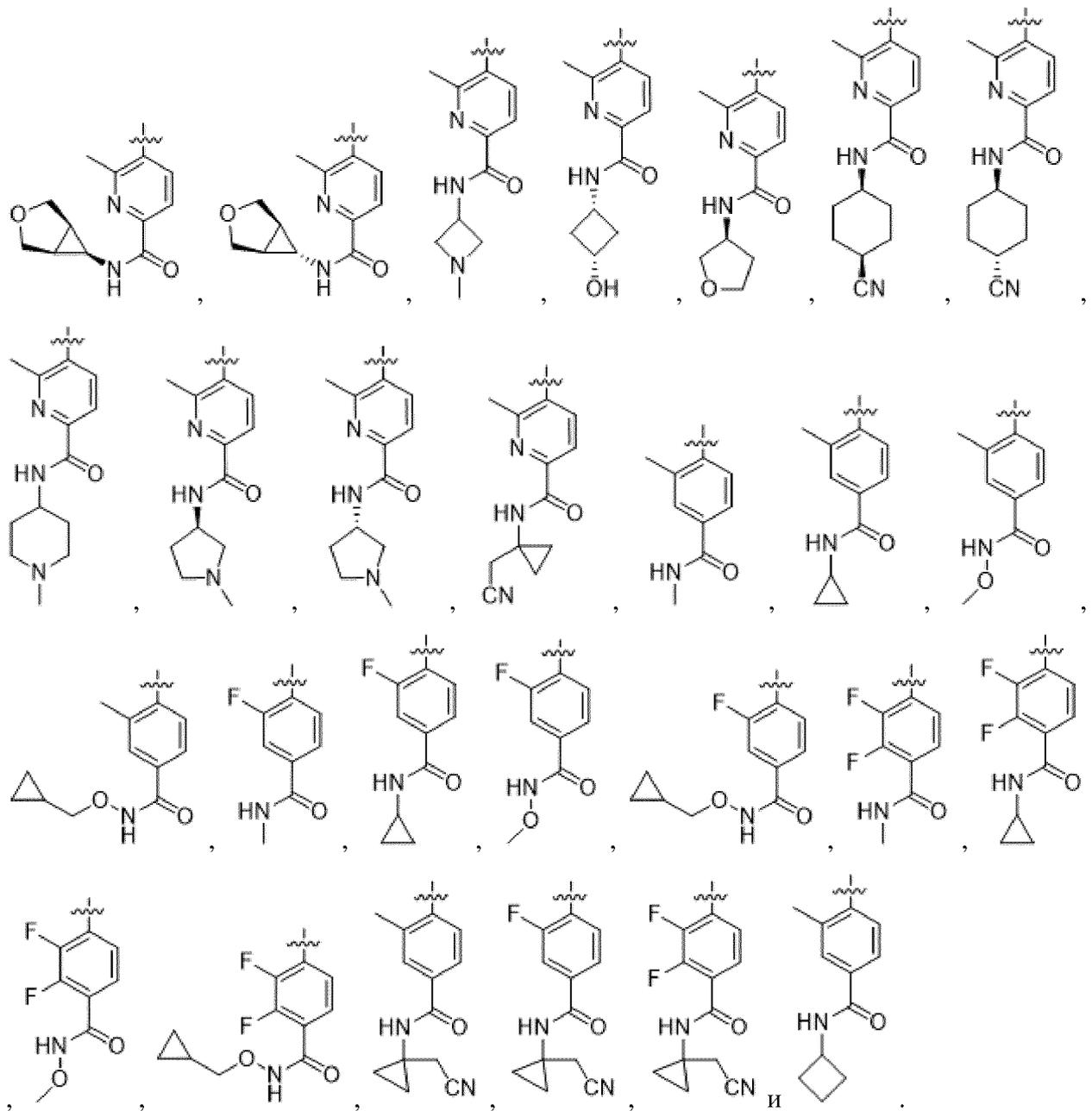


В некоторых вариантах осуществления



выбран из



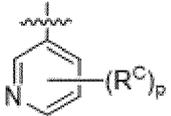


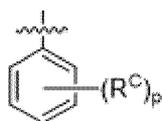
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-2 атома азота.

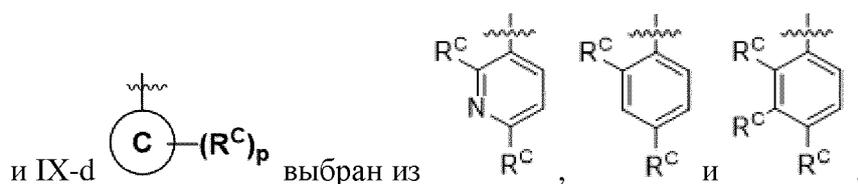
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,

VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой  или



В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d p равно 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d p равно 2. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d p равно 3. В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c



В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый L^{RC} представляет собой ковалентную связь.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый R^{12} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, $-C(O)N(R)_2$ и $-C(O)NR(OR)$.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый R^{12} независимо выбран из фтора, метила, $-C(O)NHR$ и $-C(O)NH(OR)$.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

каждый R^C независимо выбран из метила и фтора; и

каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d каждый R независимо выбран из метила,

циклопропила, метокси, циклопропилметокси, цианоциклопропила, цианометилциклопропила, гидроксиметилциклопропила, метоксиметилциклопропила, циклобутила, цианоциклобутила, гидроксциклобутила, дифторциклобутила, цианоциклогексила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанила, метилпирролидинила и метилпиперидинила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С замещено одним или двумя заместителями R^C, выбранными из метила и фтора, и третьим заместителем R^C, выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксциклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С замещено одним заместителем R^C, который представляет собой метил, и вторым заместителем R^C, выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксциклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С замещено одним заместителем R^C, который представляет собой фтор, и вторым заместителем R^C, выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксциклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и

(метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С замещено двумя заместителями R^C, каждый из которых представляет собой фтор, и третьим заместителем R^C, выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями R^C, выбранными из метила и фтора, и третьим заместителем R^C, выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

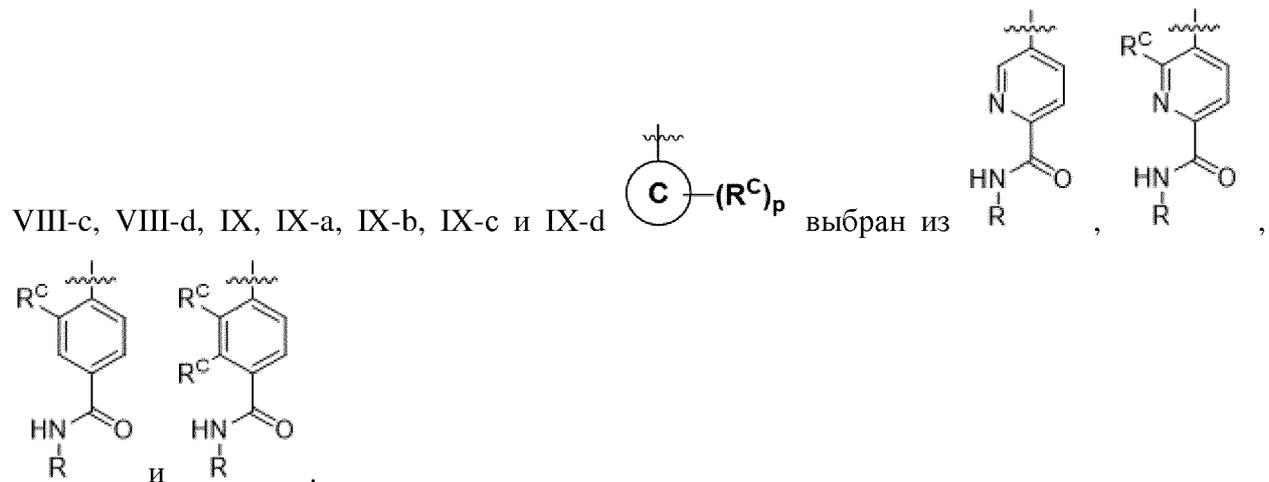
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним заместителем R^C, который представляет собой метил, и вторым заместителем R^C, выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой фенил или

пиридинил, замещенный одним заместителем R^C , который представляет собой фтор, и вторым заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d кольцо С представляет собой фенил, который замещен двумя заместителями R^C , каждый из которых представляет собой фтор, и третьим заместителем R^C , выбранным из метилкарбамила, циклопропилкарбамила, метоксикарбамила, (циклопропилметокси)карбамила, (цианоциклопропил)карбамила, (цианометилциклопропил)карбамила, (гидроксиметилциклопропил)карбамила, (метоксиметилциклопропил)карбамила, циклобутилкарбамила, (цианоциклобутил)карбамила, (гидроксициклобутил)карбамила, (дифторциклобутил)карбамила, (цианоциклогексил)карбамила, тетрагидропиранилкарбамила, тетрагидрофуранилкарбамила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанилкарбамила, (метилпирролидинил)карбамила и (метилпиперидинил)карбамила.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,



В некоторых вариантах осуществления предыдущего варианта осуществления:

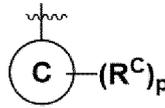
каждый R^C независимо выбран из метила и фтора; и

каждый R независимо выбран из метила, циклопропила, метокси, циклопропилметокси, цианоциклопропила, цианометилциклопропила, гидроксиметилциклопропила, метоксиметилциклопропила, циклобутила, цианоциклобутила, гидроксициклобутила, дифторциклобутила, цианоциклогексила,

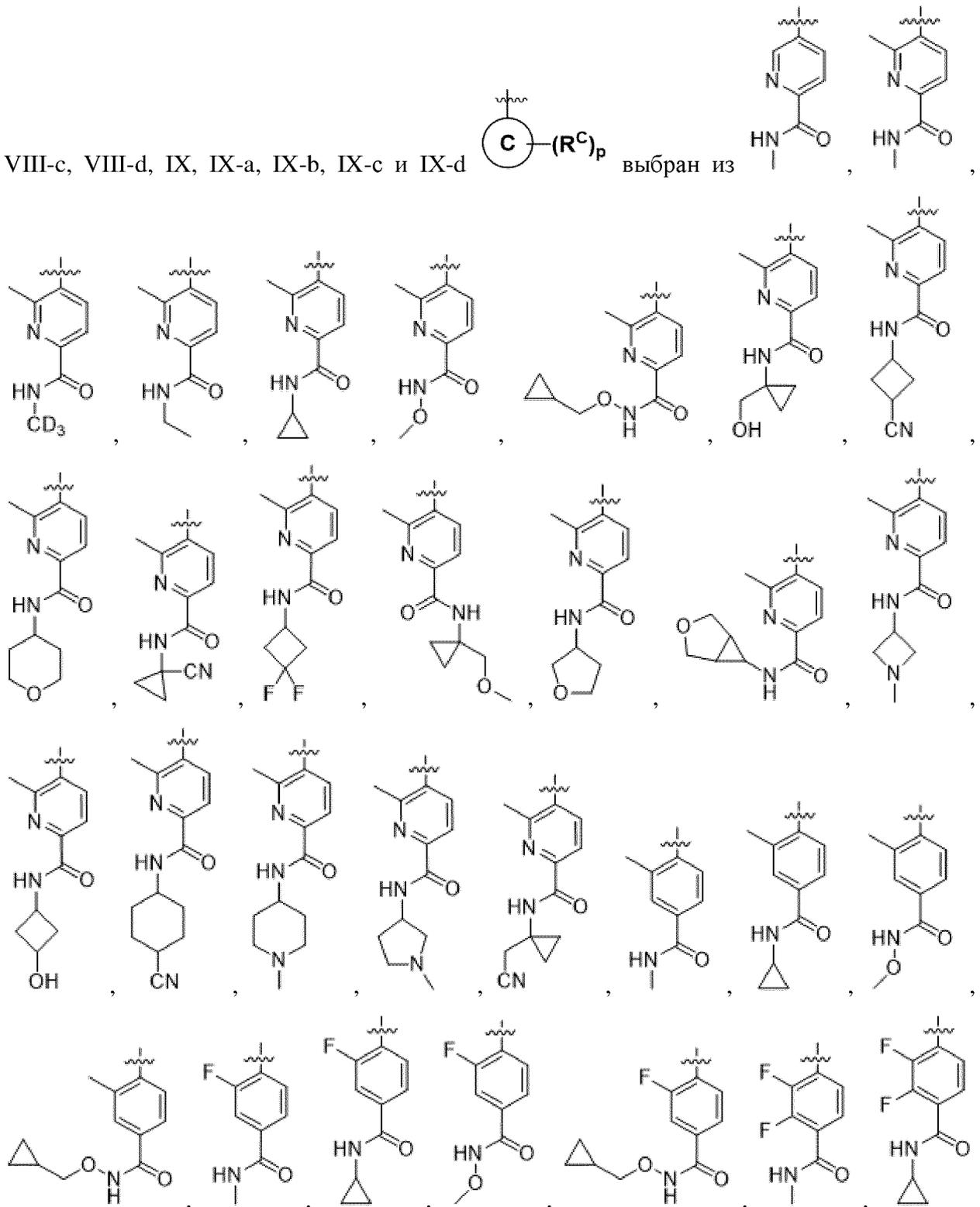
тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, 3-оксабицикло[3.1.0]гексанила, метилпирролидинила и метилпиперидинила.

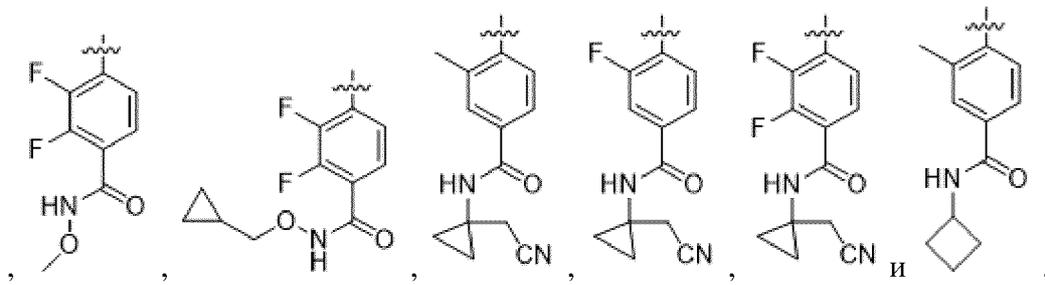
В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,

VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d

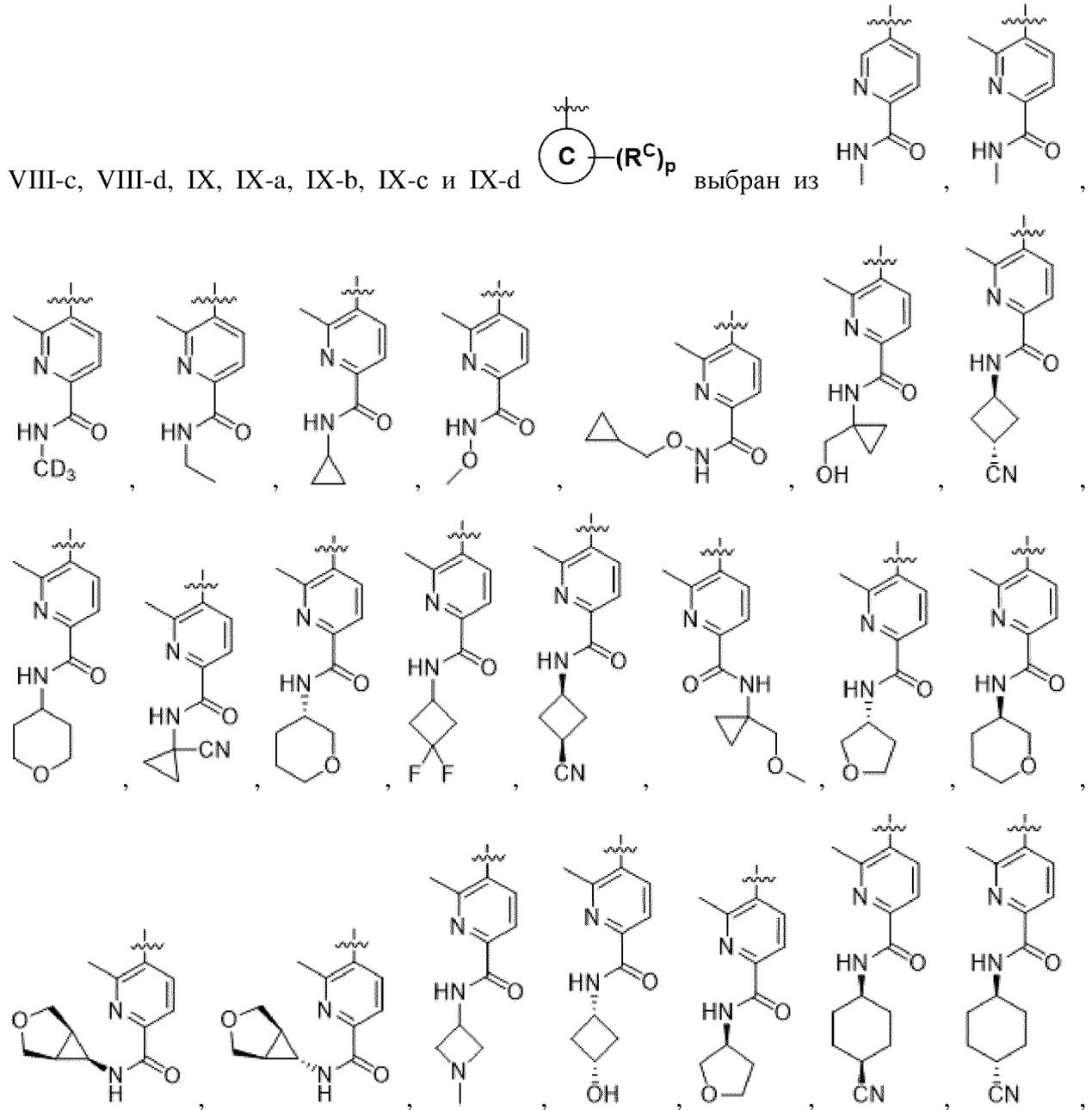


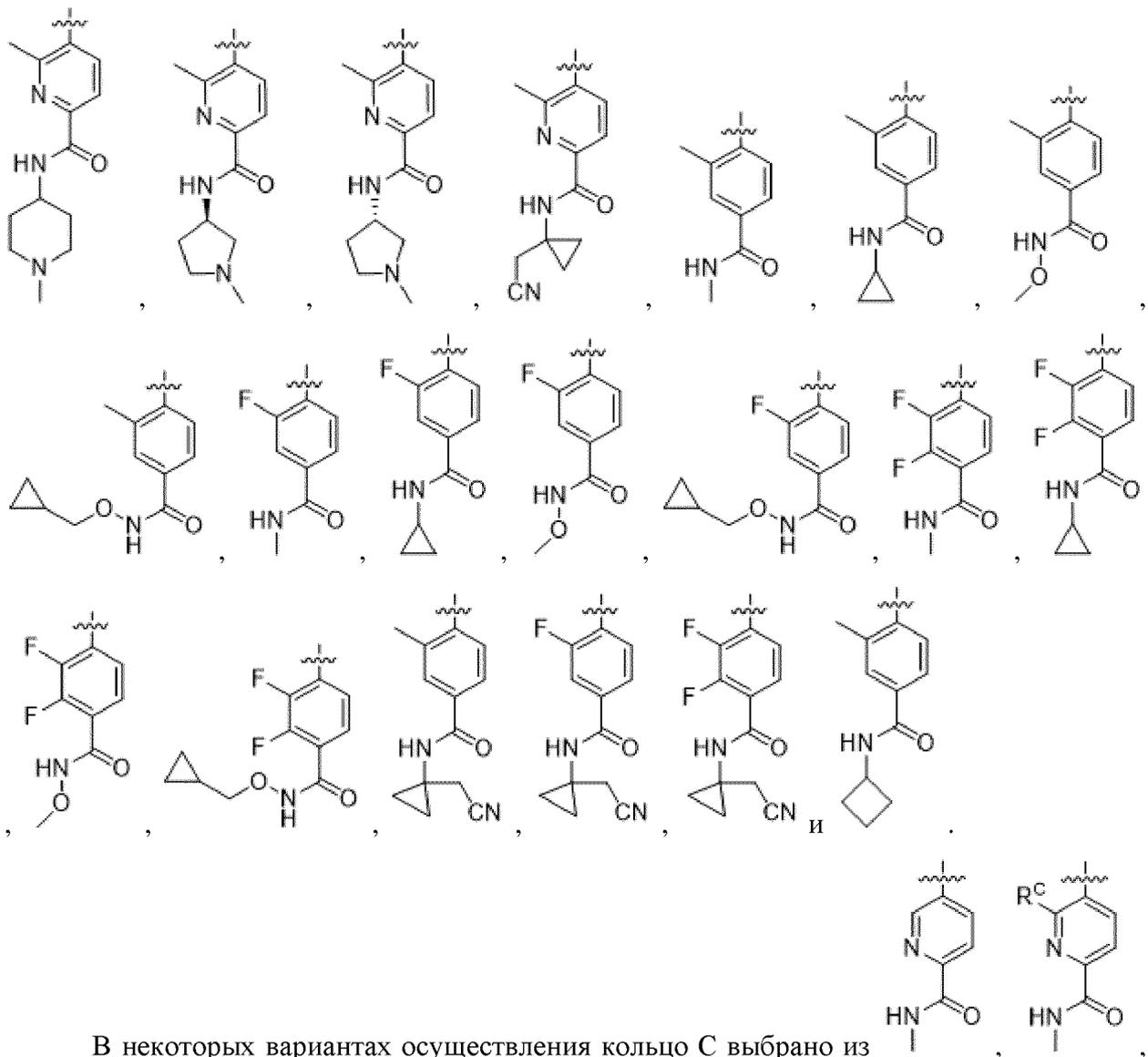
выбран из



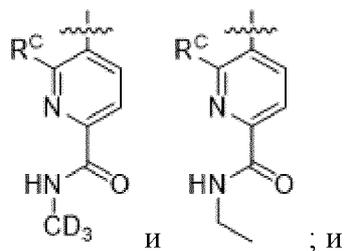


В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b,





В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из



R^C выбран из метила, трифторметила, фтора и тридейтерометила ($-CD_3$).

В некоторых вариантах осуществления R^B и R^C вместе с промежуточными атомами образуют кольцо D, конденсированное с одним или обоими из кольца В и кольца С.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{D1} ; и

каждый R^{D1} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо D

представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольца D представляет собой необязательно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольца D представляет собой необязательно замещенный 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления кольца D представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольца D представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольца D представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или два R, если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N; или

два R, если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}=\text{CHPh}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридила, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{H})_2\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{NR}^\circ_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$, $-\text{SiR}^\circ_3$, $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R^o)₂ и $-(\text{C}_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R^o)₂.

В некоторых вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой

водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-3} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_{1-2} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C_1 алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или два R' , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

В некоторых вариантах осуществления каждый R' независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично

ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; или

два R' , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; и

каждый R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}-S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^m независимо представляет собой $-OH$, $-CN$ или R .

В некоторых вариантах осуществления m равно 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 0. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2.

В некоторых вариантах осуществления p равно 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления p равно 1. В некоторых вариантах осуществления p равно 2.

В некоторых вариантах осуществления в любой из формул I, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d:

X представляет собой $-N(R^a)-$;

R^a представляет собой $-L^{R^3}-R^3$;

L^{R^3} представляет собой ковалентную связь;

R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую

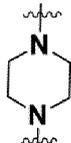
R^6 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

R^7 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

D^2 представляет собой CH ;

D^3 представляет собой CR^{10} ;

R^{10} представляет собой водород или галоген;



кольцо В представляет собой ;

кольцо С представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый L^{RC} представляет собой ковалентную связь;

каждый R^{12} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, $-C(O)N(R)_2$ и $-C(O)NR(OR)$;

каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

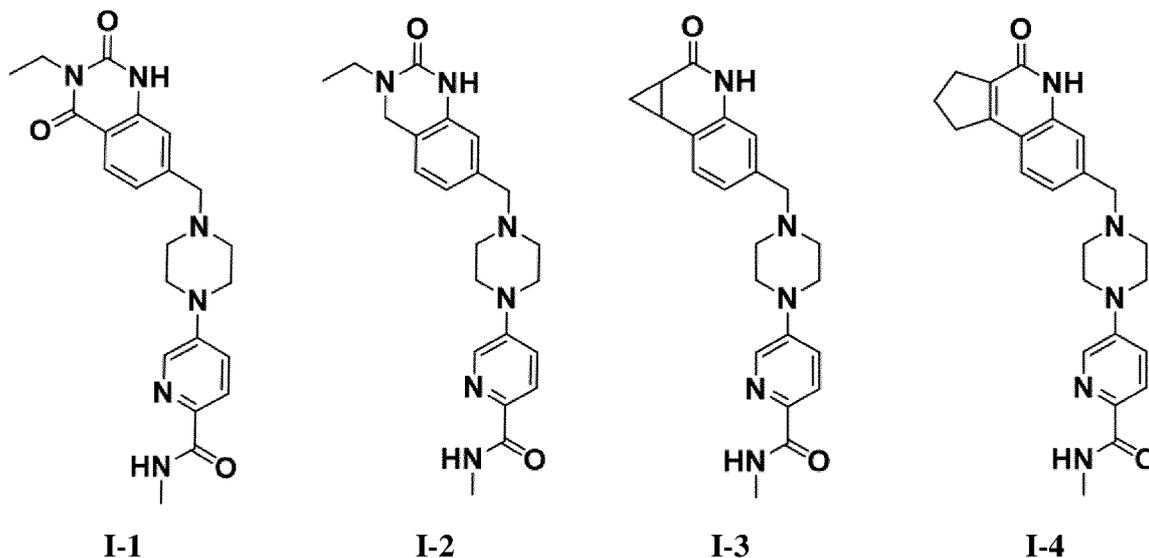
n равно 0;

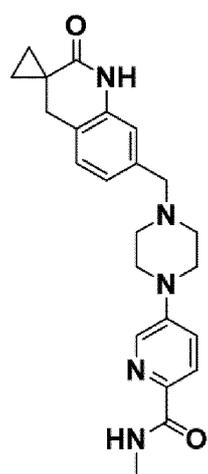
r равно 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1 или 2.

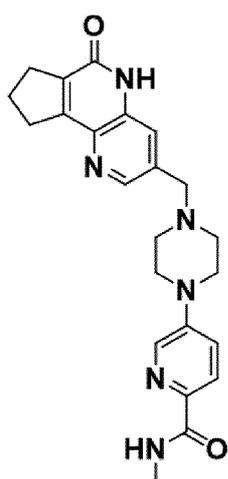
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены соединения, выбранные из таблицы 1:

Таблица 1.

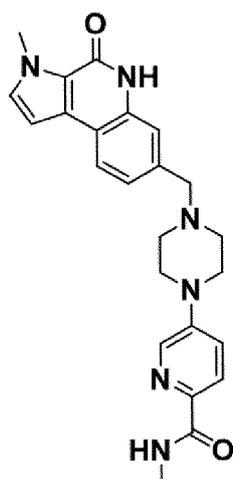




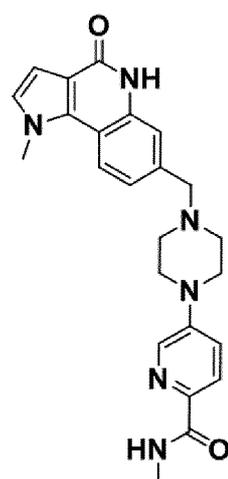
I-5



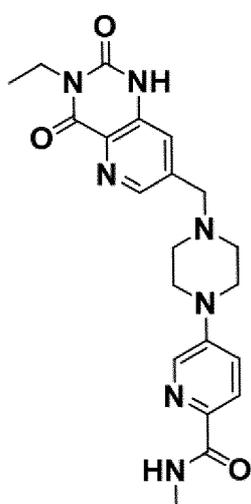
I-6



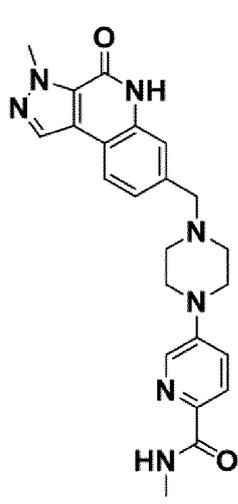
I-7



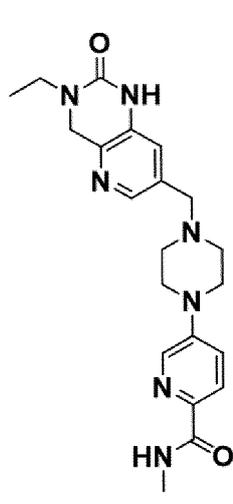
I-8



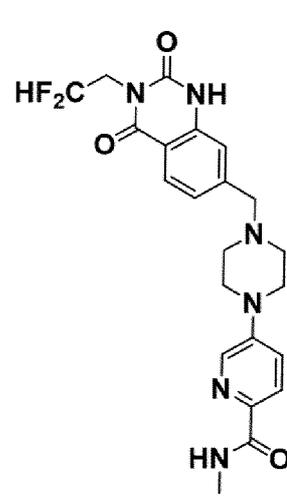
I-9



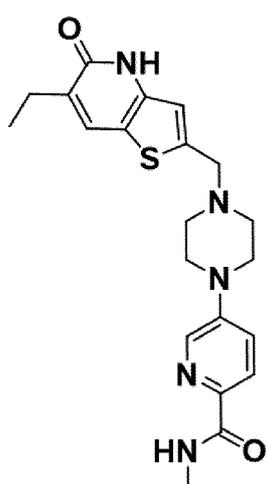
I-10



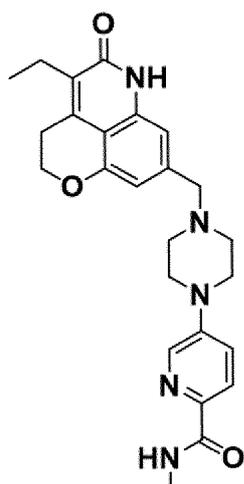
I-11



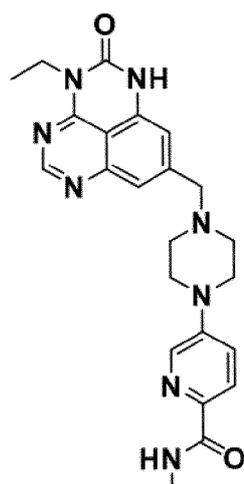
I-12



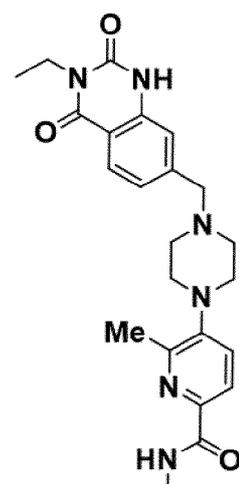
I-13



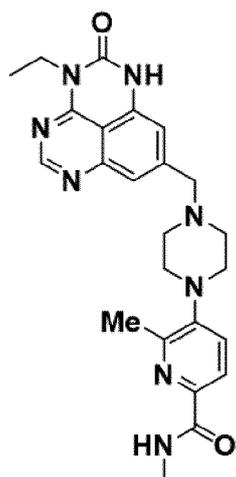
I-14



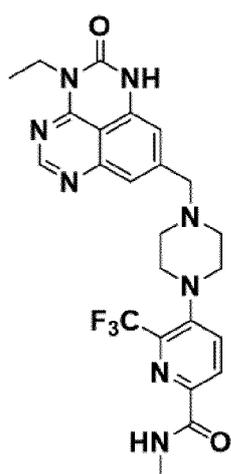
I-15



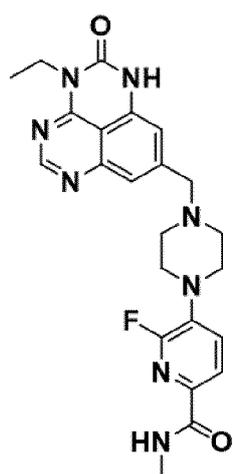
I-16



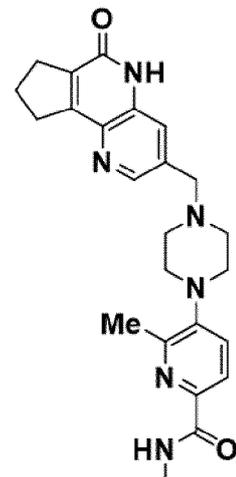
I-17



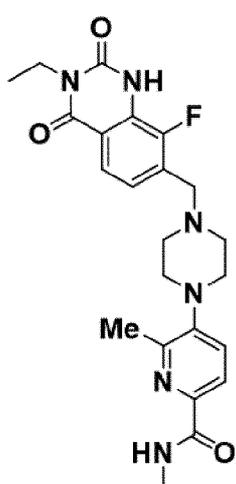
I-18



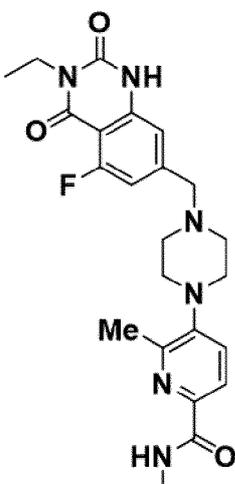
I-19



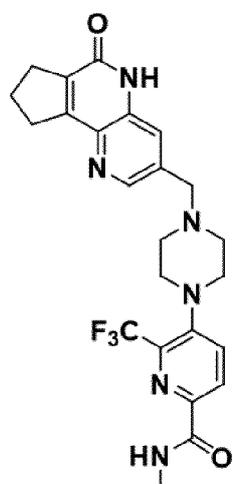
I-20



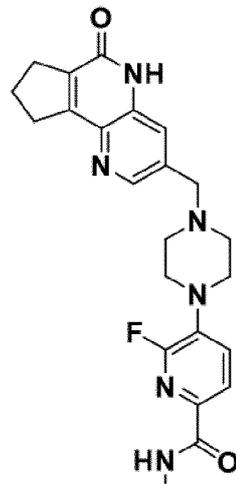
I-21



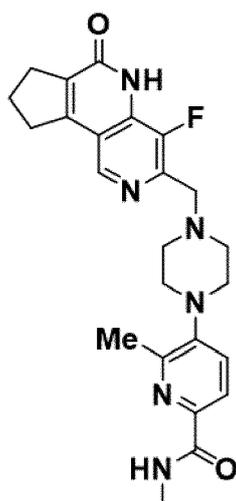
I-22



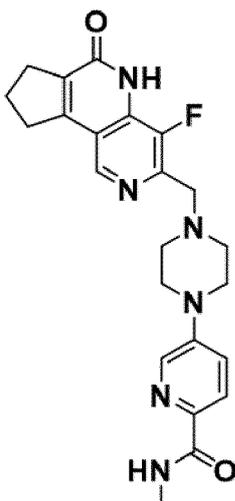
I-23



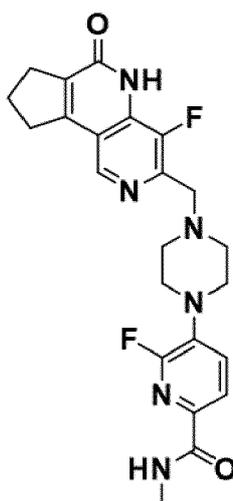
I-24



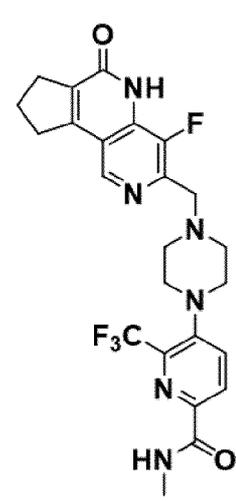
I-25



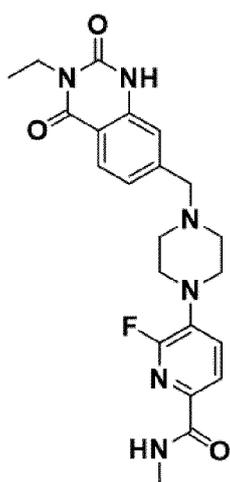
I-26



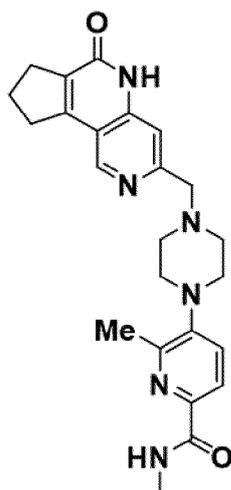
I-27



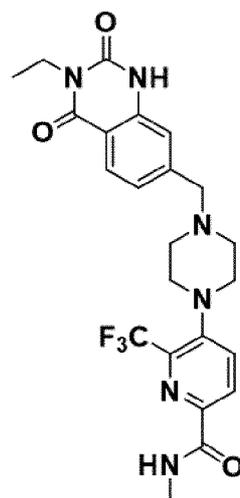
I-28



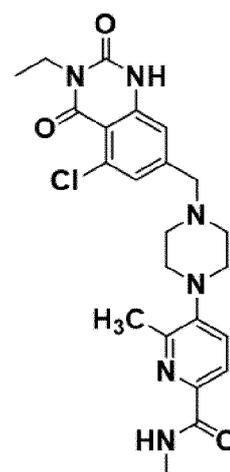
I-29



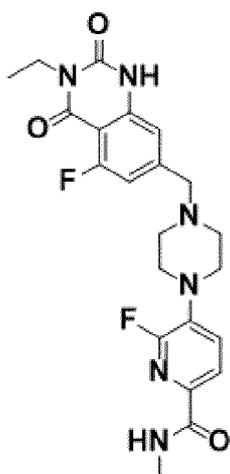
I-30



I-31



I-32



I-33

или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предложенное в данном документе, выбрано из:

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

N-метил-5-(4-((2-оксо-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-циклопента[с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-7'-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пирроло[2,3-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((6-этил-5-оксо-4,5-дигидро-2H-пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((4-этил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирано[4,3,2-де]хинолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида;

N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида;

6-фтор-N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

6-фтор-5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида;

N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-6-фтор-1-метил-4-оксо-1,3,4,5-тетрагидропиразоло[3,4,5-де]хиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-бис(метил-d3)пиколинамида;

5-(4-((5-(дифторметил)-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((8-фтор-5-метокси-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-циклопропил-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-8-фтор-5-(гидроксиметил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-(цианометил)-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-бис(метил-d3)пиколинамида;

5-[4-[(12-этил-11-оксо-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5,7,9(13)-пентаен-7-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,6-диметил-пиридин-2-карбоксамида;

5-(4-((3-этил-8-фтор-5-(метоксиметил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-(дифторметил)-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

- 5-(4-((5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамида;
- 5-(4-((5-циклопропил-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-5-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-6-метил-2,5-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил-d2)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;
- 5-(4-((9-этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;
- N-циклопропил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- N-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-6-метилпиколинамида;
- N-(циклопропилметокси)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-6-метилпиколинамида;
- N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиколинамида;
- N-(1-цианоциклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- (S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиколинамида;
- N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;
- 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-6-метилпиколинамида;
- (R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиколинамида;

(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиколинамида;

N-((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-6-метилпиколинамида;

(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиколинамида;

N-((1s,4s)-4-цианоциклогексил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-((1r,4r)-4-цианоциклогексил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида;

(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиколинамида;

(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиколинамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-2-метил-3,8-диоксо-2,7,8,9-тетрагидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

4-[4-[(6-этил-10-фтор-7-оксо-2,4,6,8-тетразатрицикло[7.3.1.0^{5,13}]тридека-1,3,5(13),9,11-пентаен-11-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,3-диметил-бензамида;

N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-3-метилбензамида;

N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамида;

N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метоксибензамида;

N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамида;

N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метоксибензамида;

N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамида; и

N-циклобутил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой N-циклопропил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем раскрытии признается, что предложенные соединения демонстрируют определенные желательные характеристики, например, по сравнению с другими известными соединениями. Например, в некоторых вариантах осуществления предложенные соединения являются более мощными в одном или большем количестве биохимических или клеточных анализов, описанных в настоящем документе, и/или имеют одну или большее количество других характеристик, которые обеспечивают их большую пригодность для разработки лекарственных средств, например, лучшую селективность в отношении PARP1 по сравнению с другими ферментами PARP и/или лучшие свойства ADME (поглощение, распределение, метаболизм и выведение), включая, помимо прочего, лучшую проницаемость, цитотоксичность, стабильность в гепатоцитах, растворимость и/или профиль связывания

белков плазмы, чем другие известные соединения. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения демонстрируют определенные желательные характеристики в одном или более анализах, описанных в настоящем документе, например, по сравнению с другими известными соединениями.

В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения предоставляются и/или используются в форме соли (например, форме фармацевтически приемлемой соли). Ссылка на соединение, представленное в настоящем документе, подразумевает ссылку на его соли, если не указано иное.

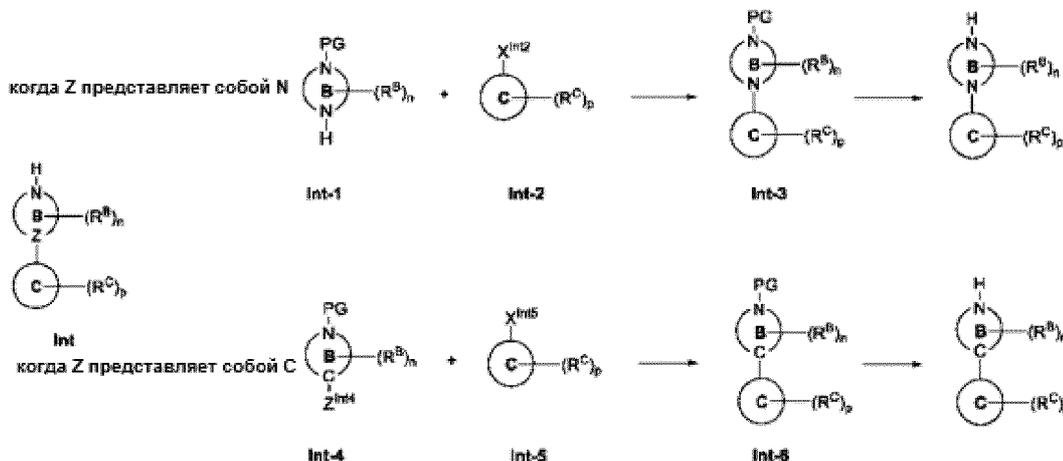
Следует понимать, что, если не указано иное или не противоречит приведенному выше определению любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d, варианты осуществления переменных --- , X, R^1 , R^2 , R^a , R^4 , R^5 , кольца A, кольца A', L^{R^3} , R^3 , R^L , R^{L1} , L, R^{A1} , R^6 , R^7 , D^1 , L^{D1} , R^8 , D^2 , L^{D2} , R^9 , D^3 , R^{10} , кольца B, кольца C, R^B , L^{RB} , R^{11} , R^C , L^{RC} , R^{12} , кольца D, R, R' , R^m , m, n, p, R^{1A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{6A} , R^{8A} , R^{9A} , R^{11A} , R^{B1} , R^{D1} и R^N , как определено выше и описано в классах и подклассах настоящего изобретения, применимы к соединениям по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d, как по отдельности, так и в комбинации.

Следует понимать, что во всем тексте настоящего раскрытия, если не указано иное, ссылка на соединение по формуле I подразумевает также включение любого соединения по формулам I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d, а также видов соединений по таким формулам, раскрытым в настоящем документе.

Получение предложенных соединений

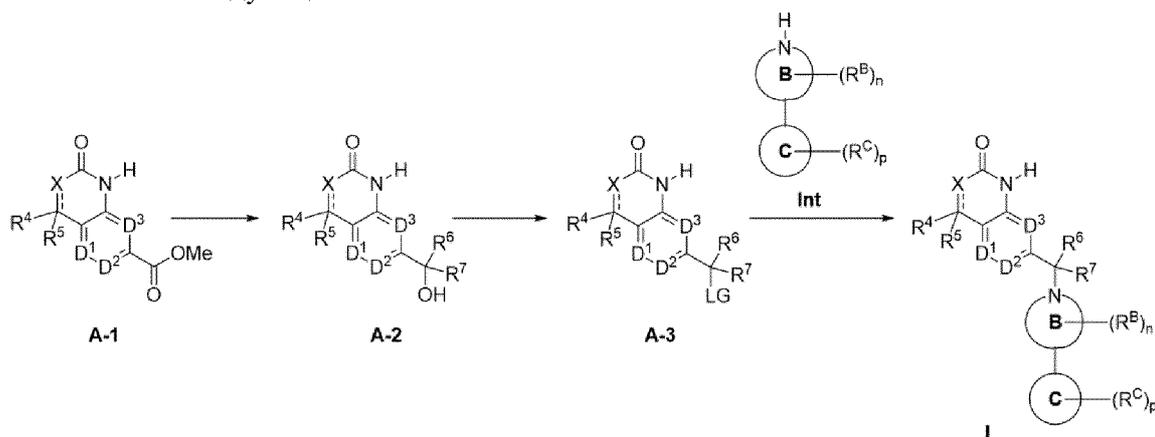
Предложенные соединения, как правило, могут быть получены способами, описанными в последующих схемах и примерах.

В некоторых вариантах осуществления предложенные промежуточные соединения (например, соединения по формуле Int) получают в соответствии со следующей схемой:



, где Z представляет собой N или C, PG представляет собой подходящую защитную группу (например, -Boc, -Cbz или -SEM), X^{Int2} включает в себя, помимо прочего, галоген, -B(OH)₂ и -OTf, каждый из Z^{Int4} и X^{Int5} включает в себя, помимо прочего, галоген, -OTf, -Bpin, -Sn(Bu)₃ и -ZnBr, и каждый из кольца B, кольца C, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I, и описан в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, когда Z представляет собой N, промежуточное соединение Int-3 получают способом, включающим приведение в контакт соединений по формулам Int-1 и Int-2 в подходящих условиях (например, нуклеофильное ароматическое замещение, кросс-сочетание Бухвальда - Хартвига, сочетание Ульмана или сочетание Чана - Лама). В некоторых вариантах осуществления, когда Z представляет собой C, промежуточное соединение Int-6 получают способом, включающим приведение в контакт соединений по формулам Int-4 и Int-5 в подходящих условиях (например, сочетание Сузуки, Стилла или Негиши). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле Int получают путем введения в реакцию промежуточного соединения Int-1-3 или Int-1-6 в подходящих условиях (например, для удаления PG).

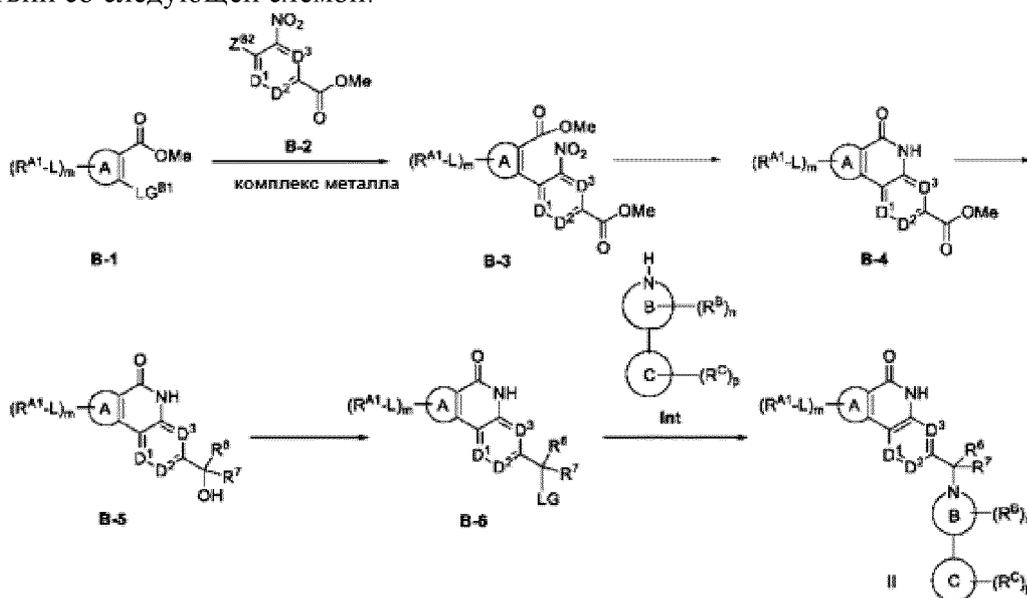
В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения получают в соответствии со следующей схемой:



, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, такой как -Cl или -Br, или -OMs) и каждый из X, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца B, кольца C, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы I, и описан в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение A-2 получают способом, включающим приведение соединений по формуле A-1 в контакт с соответствующим реагентом (например, восстанавливающим агентом, таким как $LiAlH_4$, DIBAL-H и $LiBHET_3$). В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение A-3 получают способом, включающим введение в реакцию промежуточного соединения A-2 в подходящих условиях (например, $HBr/AcOH$, $SnBr_4/PPh_3$ и $MsCl/Et_3N$). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле I получают способом, включающим приведение в контакт промежуточных соединений A-3 и Int в подходящих

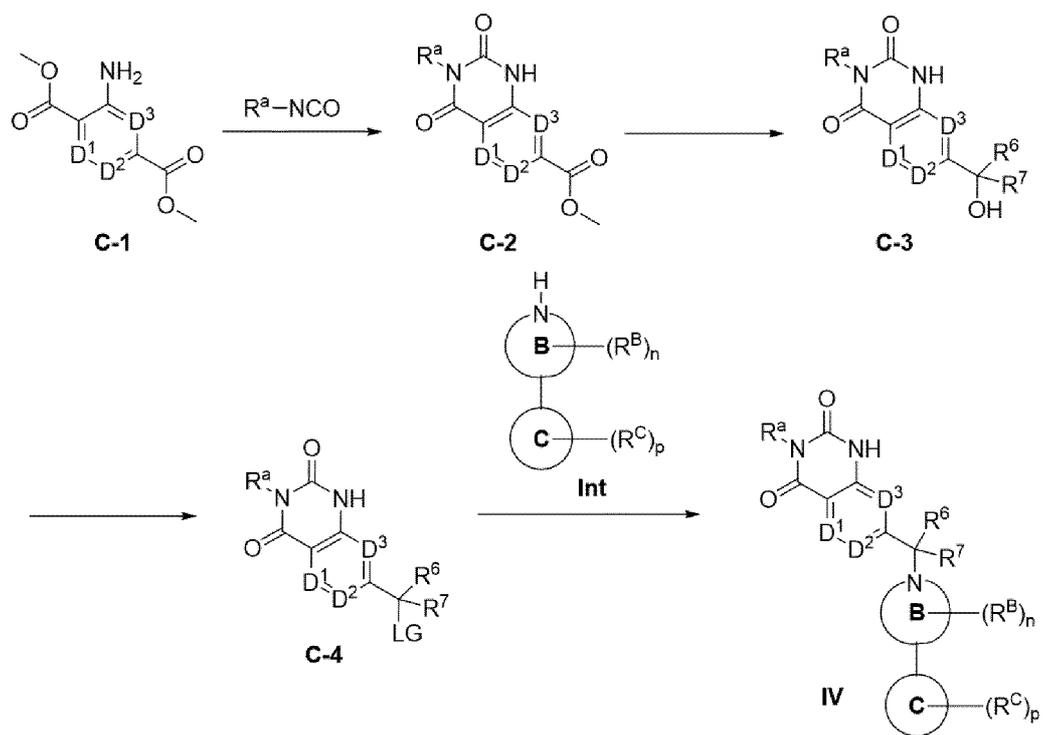
условиях.

В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения получают в соответствии со следующей схемой:



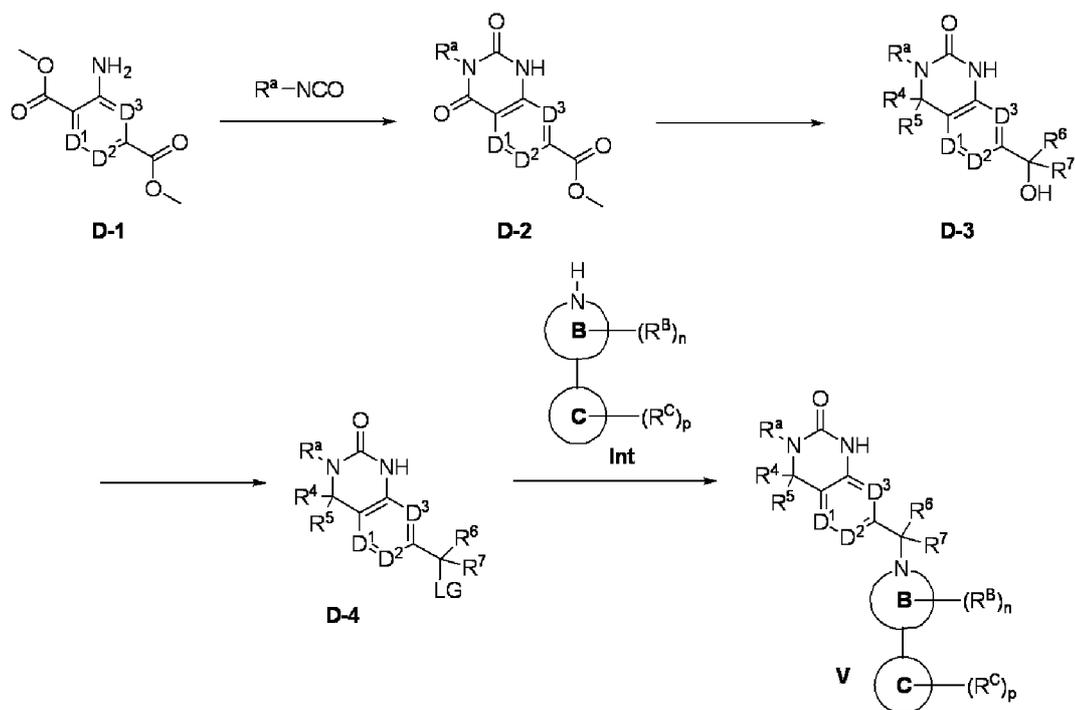
, где LG^{B1} представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, такой как -Cl или -Br, или -I, или -OTf), Z^{B2} представляет собой -Bpin или -Sn(Bu)₃, LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, такой как -Cl или -Br, или -OMs) и каждый из R⁶, R⁷, D¹, D², D³, кольца A, кольца B, кольца C, R^{A1}, R^B, R^C, L, m, n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы II и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение B-3 получают способом, включающим приведение в контакт соединений по формулам B-1 и B-2 в присутствии подходящего комплекса металла (например, комплекса палладия с прекатализатором, такого как хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопорпил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II)) и необязательно в присутствии подходящего основания (например, K₃PO₄, K₂CO₃ или Cs₂CO₃). В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение B-4 получают способом, включающим введение в реакцию соединений по формуле B-3 в подходящих условиях (например, Fe/NH₄Cl). В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение B-5 получают способом, включающим приведение соединений по формуле B-4 в контакт с подходящим реагентом (например, с восстанавливающим агентом, таким как LiAlH₄, DIBAL-H и LiBHET₃). В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение B-6 получают способом, включающим введение в реакцию соединений по формуле B-5 в подходящих условиях (например, HBr/AcOH, CBr₄/PPh₃ и MsCl/Et₃N). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле II получают способом, включающим приведение в контакт промежуточных соединений B-6 и Int в подходящих условиях.

В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения получают в соответствии со следующей схемой:



где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, такой как -Cl или -Br, или -OMs) и каждый из R^a , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца **B**, кольца **C**, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы **IV** и описанным в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение **C-2** получают способом, включающим приведение соединений по формуле **C-1** в контакт с соответствующим изоцианатом по формуле R^a-NCO . В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение **C-3** получают способом, включающим приведение соединений по формуле **C-2** в контакт с подходящим реагентом (например, с восстанавливающим агентом, таким как $LiAlH_4$, DIBAL-H и $LiBHET_3$). В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение **C-4** получают способом, включающим введение в реакцию соединений по формуле **C-3** в подходящих условиях (например, $HBr/AcOH$, CBF_4/PPH_3 и $MsCl/Et_3N$). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **IV** получают способом, включающим приведение в контакт промежуточных соединений **C-4** и **Int** в подходящих условиях.

В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения получают в соответствии со следующей схемой:



, где LG представляет собой подходящую уходящую группу (например, галоген, такой как -Cl или -Br, или -OMs) и каждый из R^a , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , D^1 , D^2 , D^3 , кольца **B**, кольца **C**, R^B , R^C , n и p соответствует определениям, представленным выше для формулы **V**, и описан в классах и подклассах в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение **D-2** получают способом, включающим приведение соединений по формуле **D-1** в контакт с соответствующим изоцианатом по формуле R^a-NCO . В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение **D-3** получают способом, включающим приведение соединений по формуле **D-2** в контакт с подходящим реагентом (например, с восстанавливающим агентом, таким как $LiAlH_4$, DIBAL-H и $LiBHET_3$). В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение **D-4** получают способом, включающим введение в реакцию соединений по формуле **D-3** в подходящих условиях (например, $HBr/AcOH$, CBR_4/PPH_3 и $MsCl/Et_3N$). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле **V** получают способом, включающим приведение в контакт промежуточных соединений **D-4** и **Int** в подходящих условиях.

Композиции

В настоящем изобретении также предложены композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе, с одним или большим количеством других компонентов. В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции включают в себя и/или доставляют соединение, описанное в настоящем документе (например, соединения по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d).

В некоторых вариантах осуществления предложенная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая включает в себя и/или доставляет соединение, представленное в настоящем документе (например, соединения по любой из

формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d), и дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции обычно содержат активное вещество (например, соединение, описанное в настоящем документе) в количестве, эффективном для достижения желаемого терапевтического эффекта и при этом исключаящем или минимизирующем неблагоприятные побочные эффекты. В некоторых вариантах осуществления предложенные фармацевтические композиции содержат соединение, описанное в настоящем документе, и один или большее количество наполнителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, глидантов, антиадгезивов и/или антистатиков и т. д. Предлагаемые фармацевтические композиции могут быть в различных формах, включая пероральные лекарственные формы, кремы для местного применения, пластыри для местного применения, формы для ионофореза, суппозитории, назальный спрей и/или ингалятор, глазные капли, формы для внутриглазных инъекций, депо-формы, а также инъекционные и инфузионные растворы. Способы получения фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления предлагаемые соединения составляют в лекарственной форме с однократной дозировкой для простоты введения и единообразия дозировки. В контексте данного документа выражение «лекарственная форма с однократной дозировкой» относится к физически дискретной единице активного вещества (например, соединения, описанного в настоящем документе) для введения субъекту. Обычно каждая такая единица содержит predetermined количество активного вещества. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма с однократной дозировкой содержит полную однократную дозу вещества. В некоторых вариантах осуществления вводится более одной лекарственной формы с однократной дозировкой для достижения общей разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления необходимо или ожидаемо необходимо введение нескольких лекарственных форм с однократной дозировкой с целью достижения предполагаемого эффекта. Лекарственная форма с однократной дозировкой может представлять собой, например, жидкую фармацевтическую композицию, содержащую predetermined количество одного или большего количества активных веществ, твердую фармацевтическую композицию (например, таблетку, капсулу и т. п.), содержащую predetermined количество одного или большего количества активных веществ, состав с замедленным высвобождением, содержащий predetermined количество одного или большего количества активных веществ, или устройство для доставки препарата, содержащее predetermined количество одного или большего количества активных веществ и т. д.

Предлагаемые композиции можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести любого заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе

Способы применения

В настоящем изобретении предложены способы применения соединений и композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения и композиции предназначены для применения в медицине (например, в качестве терапии). В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения и композиции применимы для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, при котором основная патология полностью или частично опосредована PARP1. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения и композиции применимы в исследованиях, например, в качестве аналитических инструментов и/или контрольных соединений в биологических анализах.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы введения представленных соединений или композиций нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы введения представленных соединений или композиций субъекту, страдающему или предрасположенному к заболеванию, нарушению или патологическому состоянию, ассоциированному с PARP1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы введения представленных соединений или композиций субъекту, страдающему или предрасположенному к заболеванию, нарушению или патологическому состоянию, при котором основная патология полностью или частично опосредована PARP1.

В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения применимы в качестве ингибиторов PARP1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы ингибирования PARP1 у субъекта, включающие введение представленного соединения или композиции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы ингибирования PARP1 в биологическом образце, включающие приведение в контакт образца с представленным соединением или композицией.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с PARP1, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту представленного соединения или композиции. В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние ассоциируется с повышенной экспрессией PARP1. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, при котором основная патология полностью или частично опосредована PARP1, у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту представленного соединения или композиции.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, включающие введение представленного соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения пролиферативных заболеваний,

включающие введение представленного соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения метастатических раковых заболеваний, включающие введение представленного соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту. Примеры видов рака включают в себя, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, рак шейки матки, эпителиальный рак яичников, рак маточных труб, первичный перитонеальный рак, рак эндометрия, рак предстательной железы, рак яичек, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак легкого (например, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ)), рак костей (например, остеосаркома), рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, рак головного мозга и центральной нервной системы, глиобластома, нейробластома, нейроэндокринный рак, рабдоидный рак, кератоакантому, эпидермоидную карциному, семиному, меланому, саркому (например, липосаркома), рак мочевого пузыря, серозную карциному матки, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак почки (например, почечно-клеточная карцинома), миелоидные заболевания (например, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз) и лимфоидные заболевания (например, лейкоз, множественная миелома, мантийноклеточная лимфома, острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, волосатоклеточная лимфома).

При использовании в качестве единственного средства для монотерапии предложенные соединения и композиции по настоящему изобретению, как ожидается, будут селективно уничтожать опухолевые клетки, характеризующиеся дефицитом гомологичной рекомбинации, при этом оказывая минимальное воздействие на здоровые ткани. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения прогрессирующего рака, вызванного или коррелирующего с дисрегуляцией системы репарации ДНК, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту предложенного соединения или композиции. В некоторых вариантах осуществления такие прогрессирующие раковые заболевания включают в себя, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы. Эти злокачественные опухоли характеризуются наличием опасных или предположительно опасных мутаций основных генов, вовлеченных в пути репарации повреждений ДНК. В некоторых вариантах осуществления такие основные гены включают в себя, помимо прочего, *ATM*, *ATR*, *BAP1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *PALB2*, *NBS1*, *WRN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MRE11A*, *CHEK1*, *BLM*, *RAD51B* и *BRIP1*. Онкологические пациенты с такими мутациями могут быть идентифицированы с помощью сопутствующей диагностики. Ожидается, что пациенты с прогрессирующим раком с положительным статусом дефицита гомологичной рекомбинации смогут получить пользу от монотерапии

представленными соединениями и композициями по настоящему изобретению.

При использовании в качестве первой линии поддерживающей терапии представленные соединения и композиции по настоящему изобретению применимы для лечения рака, характеризующегося дисрегуляцией репарации повреждений ДНК. Примеры рака включают в себя, помимо прочего, трижды негативный рак молочной железы, серозный рак яичников высокой степени злокачественности, чувствительный к препаратам платины распространенный рак поджелудочной железы и кастрационно-резистентный рак предстательной железы. Эти опухоли, как правило, чувствительны к терапии на основе платины и другим средствам, повреждающим ДНК. В качестве поддерживающей терапии представленные соединения и композиции могут снижать риск повторного возникновения или рецидива и, следовательно, увеличивать выживаемость без прогрессирования у пациентов с прогрессирующим раком.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению применимы для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; *например*, предотвращения или снижения риска развития заболевания, патологического состояния или нарушения у субъекта, который может быть предрасположен к развитию заболевания, патологического состояния или нарушения, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Комбинированная терапия

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Для лечения таких патологических состояний целесообразно комбинировать соединения, модулирующие различные биологические мишени. Нацеливание на более чем один сигнальный путь или более чем одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь, также может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости.

В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композицию вводят как часть комбинированной терапии. В контексте данного документа термин «комбинированная терапия» относится к ситуациям, в которых субъект одновременно подвергается воздействию двух или большего количества терапевтических или профилактических схем (например, двух или большего количества терапевтических или профилактических средств). В некоторых вариантах осуществления две или большее количество схем могут применяться одновременно; в некоторых вариантах

осуществления такие схемы могут применяться последовательно (например, все «дозы» первой схемы вводятся до введения любых доз второй схемы); в некоторых вариантах осуществления такие средства вводятся в перекрывающихся схемах дозирования. В некоторых вариантах осуществления «введение» комбинированной терапии может включать в себя введение одного или более средства (средств) или способа(-ов) воздействия субъекту, получающему другое(-ие) средство(-а) или способ(-ы) воздействия в комбинации. Для ясности комбинированная терапия не требует, чтобы отдельные средства вводились вместе в одной композиции (или даже обязательно одновременно), хотя в некоторых вариантах осуществления два или большее количество средств или их активных соединений могут вводиться вместе в комбинированной композиции.

Например, в некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композицию вводят субъекту, который получает или уже получил одну или большее количество дополнительных терапий (например, противораковую терапию и/или терапию для устранения одного или большего количества побочных эффектов такой противораковой терапии, или в иных целях для обеспечения паллиативного лечения).

Дополнительные иллюстративные методы лечения включают в себя, помимо прочего, химиотерапию, радиотерапию, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов, ингибиторы фосфатаз и препараты таргетной терапии, такие как ингибиторы киназ.

В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с одним или большим количеством средств, направленных на следующие биологические мишени, включая, помимо прочего, Wee1, ATR, ATM, DNA-PK, CDK4/6, CHK1/2, HER2, PI3K, mTOR, EGFR, VEGFR, FGFR, PDGFR, BTK, IGF-1R, BRAF, MEK, KRAS, EZH2, BCL2, HSP90, HDAC, топоизомеразы, HIF-2 α , рецептор андрогена, рецептор эстрогена, протеасому, RAD51, RAD52, POLQ, WRN, PD-1 и PD-L1. Гипоксия, вызванная ингибированием HIF-2 α , приводит к снижению экспрессии гена BRCA, что повышает уязвимость опухолевых клеток к ингибированию PARP1. Примеры видов рака для комбинации ингибиторов PARP1 и HIF-2 α включают в себя, помимо прочего, светлоклеточную почечно-клеточную карциному, в частности, в подгруппе с дефицитом опухолевого супрессора фон Гиппеля - Линдау (VHL).

В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с химиотерапевтическими препаратами для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с химиотерапевтическими препаратами для лечения серозного рака яичников высокой степени злокачественности. Иллюстративные химиотерапевтические препараты включают в себя, помимо прочего, препараты на основе платины, таксаны и некоторые другие препараты, включая альбумин-связанный

паклитаксел, альтретамин, капецитабин, циклофосфамид, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, липосомальный доксорубин, мелфалан, пеметрексед, топотекан и винорелбин.

В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с химиотерапевтическими препаратами для лечения прогрессирующего метастатического рака молочной железы. Иллюстративные химиотерапевтические препараты включают в себя, помимо прочего, таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел и альбумин-связанный паклитаксел, антрациклины, препараты платины, винорелбин, капецитабин, гемцитабин, иксабепилон и эрибулин. В некоторых вариантах осуществления такие комбинированные препараты могут применяться для лечения злокачественных новообразований, происходящих из других тканей, включая, помимо прочего, рак головного мозга, легких, почек, печени и гематологические виды рака.

Радиотерапия широко используется в клинической практике для лечения рака. Представленные соединения и композиции по настоящему изобретению могут повысить эффективность лучевой терапии за счет своей мощной активности в подавлении репарации повреждений ДНК. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с радиотерапией для лечения рака. Примеры видов рака, которые можно лечить с помощью радиотерапии, включают в себя, помимо прочего, мелкоклеточный рак легких, лейкозы, лимфомы, опухоли зародышевых клеток, немеланомный рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак шейки матки, рак анального отверстия и рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления представленные соединения или композиции по настоящему изобретению могут помочь преодолеть устойчивость некоторых видов рака к лучевой терапии, в частности, почечно-клеточной карциномы и меланомы.

Иммунотерапия, включающая антитела к PD1, PD-L1 и CTLA4, успешно применяется для лечения рака. Несмотря на этот огромный успех, устойчивость и рецидивы остаются проблемой для подавляющего большинства онкологических пациентов. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с иммунотерапией для повышения эффективности стандартной иммунотерапии с использованием антител путем стимулирования повреждения ДНК, увеличения мутационной нагрузки и модуляции пути врожденного иммунитета STING. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с иммунотерапией для лечения взрослых и педиатрических пациентов с нерезектабельными или метастатическими опухолями. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с иммунотерапией для лечения рака. Примеры видов рака включают в себя, помимо прочего, немелкоклеточный рак легкого, меланому,

плоскоклеточную карциному головы и шеи, классическую лимфому Ходжкина, уротелиальную карциному, рак с высокой микросателлитной нестабильностью, рак желудка, рак шейки матки, первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, гепатоцеллюлярную карциному, карциному Меркеля, почечно-клеточную карциному, рак пищевода, рак эндометрия, рак с высокой мутационной нагрузкой опухоли, плоскоклеточную карциному кожи, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации неспаренных оснований, а также трижды негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композицию по настоящему изобретению можно комбинировать с таргетной терапией хорошо известных терапевтических мишеней, включая, помимо прочего, ингибиторы PI3K, ингибиторы KRAS, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, ингибиторы рецепторов андрогена, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, ингибиторы протеасом, ингибиторы mTOR, ингибиторы EGFR, ингибиторы FGFR, ингибиторы MET, ингибиторы PDGFR, ингибиторы VEGFR, ингибиторы EZH2, ингибиторы ВТК и ингибиторы BCL2 для лечения рака. Примеры видов рака включают в себя, помимо прочего, рак молочной железы, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого, гепатоцеллюлярную карциному, светлоклеточную почечноклеточную карциному, меланому, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, холангиокарциному и гематологические виды рака.

В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композицию по настоящему изобретению можно комбинировать с ингибиторами других белков репарации повреждений ДНК, включая, помимо прочего, CHEK1, CHEK2, ATM, ATR, DNA-ПК, WEE1, RAD51, RAD52, POLQ и WRN для лечения рака, чувствительного к повреждению ДНК. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению может быть комбинирована с ингибитором WEE1 для лечения серозной карциномы матки и рака с мутацией генов TP53. В некоторых вариантах осуществления представленное соединение или композиция по настоящему изобретению можно комбинировать с ингибитором WRN для лечения рака с высокой микросателлитной нестабильностью, такого как рак толстой кишки, рак желудка, рак эндометрия, рак яичников, рак гепатобилиарного тракта, рак мочевыводящих путей, рак головного мозга и рак кожи.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к флуоресцентным красителям, спиновым меткам, тяжелым металлам или радиоизотопно-меченым соединениям по изобретению, которые могут быть применимы не только для визуализации, но и в анализах как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения фермента PARP1 в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов фермента PARP1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает в себя анализы фермента PARP1,

содержащие такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает в себя изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению. «Изотопно-» или «радиоизотопномеченое» соединение представляет собой соединение по настоящему *изобретению*, в котором один или большее количество атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя, помимо прочего, следующие: ^2H (также обозначаемый D как дейтерий), ^3H (также обозначаемый T как тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включен в данные радиоизотопно-меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоизотопно-меченого соединения. Например, для *in vitro* мечения фермента FGFR и конкурентных анализов, как правило, наиболее применимыми являются соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для вариантов применения радиовизуализации, как правило, наиболее пригодными будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Один или большее количество составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество атомов заменены или замещены дейтерием. Например, один или большее количество атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (*например*, один или большее количество атомов водорода C_{1-6} алкильной группы по формуле I могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например, $-\text{CD}_3$ может быть заменен на $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы из раскрытых формул (*например*, соединение по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d) могут быть пердейтерированы.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению (*например*, соединение по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d) или его фармацевтически приемлемая соль содержит по меньшей мере один атом дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению (*например*, соединение по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d) или его фармацевтически приемлемая соль содержит два или большее количество атомов дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению (*например*, соединение по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d) или его фармацевтически приемлемая соль содержит три или большее количество атомов дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления в соединении, представленном в настоящем

документе (*например*, в соединении по любой из формул I, II, II-a, II-a-i, III, IV, V, VI, VI-a, VI-b, VII, VIII, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX, IX-a, IX-b, IX-c и IX-d), или его фармацевтически приемлемой соли все атомы водорода замещены атомами дейтерия (*m.e.* соединение является «пердейтерированным»).

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения можно применять в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или количественные анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых условиях (см., *например*, публикации A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или большем количестве участков метаболизма может обеспечить одно или большее количество терапевтических преимуществ.

Радиоизотопно-меченое соединение по настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В целом, новое синтезированное или идентифицированное соединение (*m.e.* исследуемое соединение) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание радиоизотопно-меченого соединения по изобретению с ферментом PARP1. Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать с радиоизотопно-меченым соединением за связывание с ферментом PARP1 напрямую коррелирует с его аффинностью связывания.

Наборы

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтические наборы, применимые, например, при лечении или профилактике PARP1-ассоциированных заболеваний или нарушений, как описано в данном документе, которые включают в себя один или большее количество контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать в себя, если желательно, один или большее количество различных компонентов традиционных фармацевтических

наборов, таких как, например, контейнеры с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов.

Настоящее изобретение будет описано более подробно в конкретных примерах. Следующие примеры приведены с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко узнают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов. Было обнаружено, что соединения из примеров являются ингибиторами PARP1, как описано ниже.

ПРИМЕРЫ

Как описано в приведенных ниже примерах, в определенных иллюстративных вариантах осуществления соединения получают в соответствии со следующими общими методиками. Следует понимать, что, хотя общие способы изображают синтез определенных соединений по настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалистам в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям, а также подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящем документе.

Материалы и способы

Конечные соединения очищали препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографией (ОФ-ВЭЖХ) или флэш-хроматографией (силикагель), как указано в примерах. Стандартные условия колонок для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

Условия для TFA: колонка, Waters XSelect CSH C₁₈ с размером частиц 5 мкм, 30×150 мм; элюирование подвижной фазой А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока, 60 мл/мин.

Условия для NH₄HCO₃: колонка, waters XBridge VEN C₁₈ с размером частиц 5 мкм, 30×150 мм; элюирование подвижной фазой А: вода (10 mM бикарбонат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока, 60 мл/мин.

Условия для HCOOH: колонка, Sunfire Prep C₁₈ OBD с размером частиц 5 мкм, 30×150 мм; элюирование подвижной фазой А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока, 60 мл/мин.

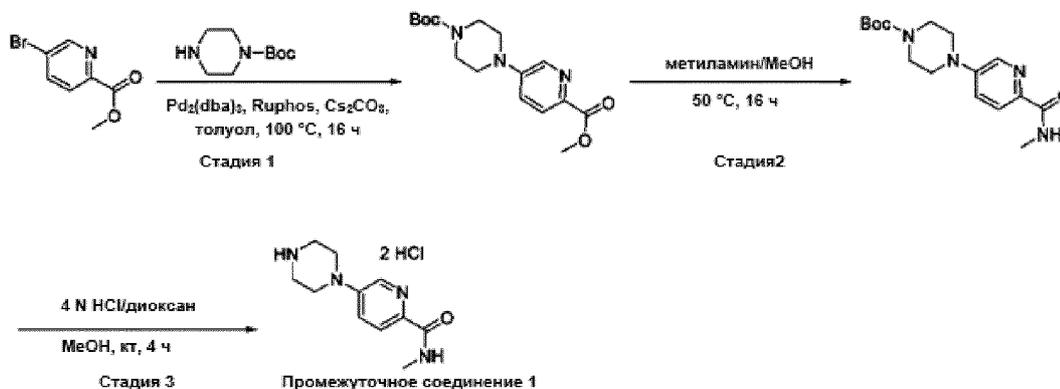
Градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения. Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС) для проверки чистоты при следующих условиях: Прибор: Shimadzu LCMS-2020, колонка: Halo C₁₈ с размером частиц 2 мкм, 3×30 мм; буферы: подвижная фаза А : 0,05% TFA в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 0 до

60% В за 1,9 мин, от 60% до 100% В за 0,35 мин при скорости потока 1,5 мл/мин.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорид

Схема I-1



Стадия 1: трет-бутил 4-(6-(метоксикарбонил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь метил 5-бромпиридин-2-карбоксилата (5 г, 23,1 ммоль), *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (4,53 г, 24,3 ммоль), карбоната цезия (22,62 г, 69,4 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия (1,06 г, 1,2 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (1,08 г, 2,3 ммоль) в толуоле (200 мл) нагревали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (4,7 г, 63%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{24}N_3O_4$ (M+H)⁺ m/z=322,2; получено 322,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,62-3,58 (м, 4H), 3,35-3,32 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил 4-(6-(метилкарбамоил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил 4-(6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (4,7 г, 14,6 ммоль) в метиламине (2 М в метаноле, 100 мл) перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,3 г, 92%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=321,2; получено 321,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (ушир. с, 1H), 7,22 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 3,62-3,60 (м, 4H), 3,30-3,28 (м, 4H), 3,01 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,49 (с, 9H).

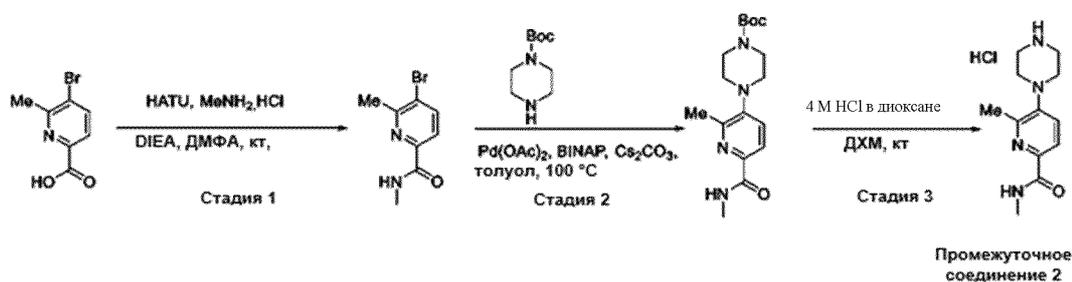
Стадия 3: N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорид

Смесь *трет*-бутил 4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата

(4,3 г, 13,4 ммоль) и хлорида водорода (4 М в 1,4-диоксане, 30 мл) в метаноле (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток разбавляли смесью диэтилового эфира и гексана (1/1, 30 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали гексанами, сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,9 г, 99%). ЖХМС рассчитано для C₁₁H₁₇N₄O (M+H)⁺ m/z=221,1; получено 221,3; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,88 (с, 2H), 9,15 (с, 1H), 8,33 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 3,74-3,71 (м, 4H), 3,21-3,18 (м, 4H), 2,81 (с, 3H).

Промежуточное соединение 2: N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорид

Схема I-2



Стадия 1: 5-бром-N,6-диметилпиколинамид

Смесь 5-бром-6-метилпиридин-2-карбоновой кислоты (5 г, 23,1 ммоль) обрабатывали *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N*-тетраметил-урония гексафторфосфатом (10,56 г, 27,8 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (80 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (14,96 г, 115,7 ммоль) и метиламина гидрохлорид (2,34 г, 34,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов, а затем разбавляли этилацетатом (500 мл). Полученную смесь промывали водой (3×100 мл) и соевым раствором (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,53 г, 85%). ЖХМС рассчитано для C₈H₁₀BrN₂O (M+H)⁺ m/z=229,0; получено 228,9, 230,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

Стадия 2: трет-бутил 4-(2-метил-6-(метилкарбамоил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 5-бром-*N*,6-диметилпиридин-2-карбоксамида (700 мг, 3,1 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (854 мг, 4,6 ммоль), ацетата палладия (II) (69 мг, 0,31 ммоль), рацемической смеси 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (285 мг, 0,46 ммоль) и карбоната цезия (1,99 г, 6,1 ммоль) в толуоле (12 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры

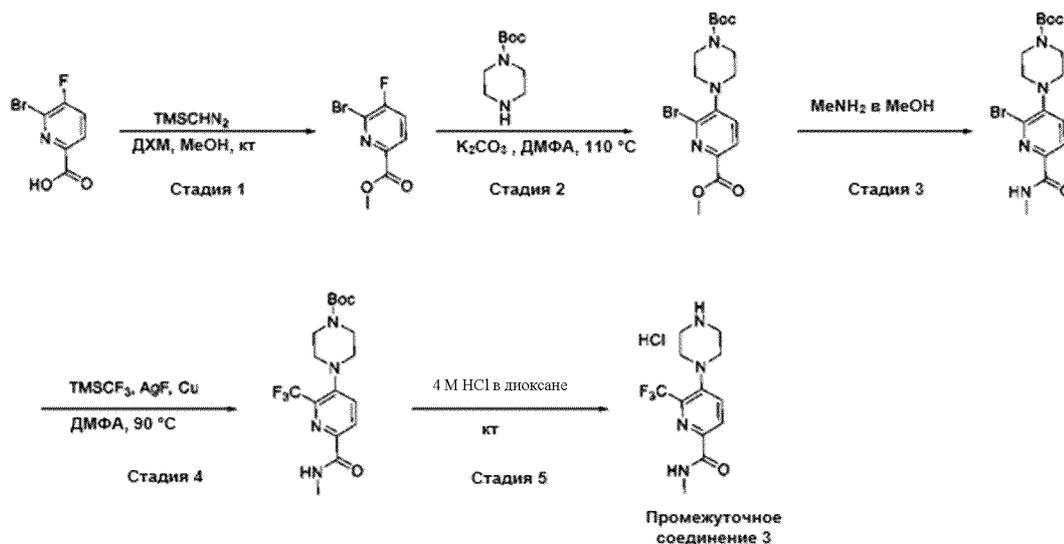
полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (800 мг, 78%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=335,2; получено 335,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (ушир. с, 1H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,64-3,61 (м, 4H), 3,04 (д, J=5,1 Гц, 3H), 2,95-2,92 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 3: N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорид

Смесь *трет*-бутил 4-[2-метил-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил]пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,45 ммоль) в дихлорметане (6 мл) обрабатывали хлоридом водорода (4 мл, 4 М в диоксане). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (130 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{19}N_4O$ (M+H)⁺ m/z=235,2; получено 235,1.

Промежуточное соединение 3: N-метил-5-(пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида гидрохлорид

Схема I-3



Стадия 1: Метил 6-бром-5-фторпиколинат

Смесь 6-бром-5-фторпиколиновой кислоты (5 г, 22,73 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и метаноле (50 мл) объединяли с (триметилсилил)дiazометаном (2М в гексане, 45,46 мл, 90,91 ммоль) при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота и затем гасили насыщенным водным карбонатом натрия (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,6 г, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_6BrFNO_2$ (M+H)⁺ m/z=234,0; получено 234,0.

Стадия 2: трет-бутил 4-(2-бром-6-(метоксикарбонил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь метил 6-бром-5-фторпиколината (1,71 г, 7,31 ммоль), карбоната калия (2,02 г, 14,61 ммоль) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,43 г, 7,67 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,83 г, 63%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{23}BrN_3O_4$ (M+H)⁺ m/z=400,1; получено 400,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,66-3,63 (м, 4H), 3,13-3,10 (м, 4H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 3: трет-бутил 4-(2-бром-6-(метилкарбамоил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил 4-(2-бром-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,83 г, 4,57 ммоль) объединяли с метиламином (30 мл, 31% в метаноле) при комнатной температуре и перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 25% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,6 г, 88%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{24}BrN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=399,1; получено 399,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (дд, J=8,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,68-3,64 (м, 4H), 3,11-3,08 (м, 4H), 3,04 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 4: трет-бутил 4-(6-(метилкарбамоил)-2-(трифторметил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь *трет*-бутил 4-(2-бром-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,01 ммоль), фторида серебра (1,83 г, 14,43 ммоль) и медного порошка (1,40 г, 22,04 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем порциями добавляли трифторметилтриметилсилан (2,51 г, 17,63 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (150 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% дихлорметаном в этилацетате с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (880 мг, 57%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{24}F_3N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=389,2; получено 389,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,61-

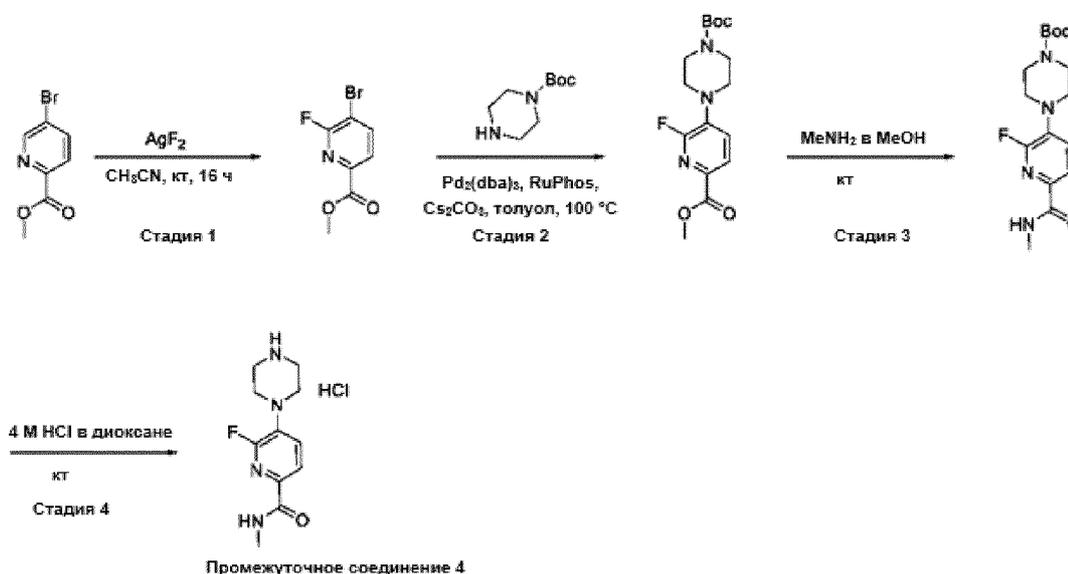
3,59 (м, 4H), 3,04 (д, $J=5,0$ Гц, 3H), 3,00-2,97 (м, 4H), 1,49 (с, 9H).

Стадия 5: N-метил-5-(пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида гидрохлорид

Смесь *трет*-бутил 4-(6-(метилкарбамоил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,08 ммоль) в гидрохлориде (4 М в 1,4-диоксане, 0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (20 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{16}F_3N_4O$ (M+H)⁺ m/z=289,1; получено 289,3.

Промежуточное соединение 4: 6-фтор-N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорид

Схема I-4



Стадия 1: Метил 5-бром-6-фторпиколинат

Смесь метил 5-бромпиколината (5 г, 23,15 ммоль) и дифторсеребра (11,82 г, 81,01 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали, а фильтрационный осадок промывали дихлорметаном (2×100 мл). Фильтрат промывали насыщенным водным хлоридом аммония (200 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,52 г, 83%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_6BrFNO_2$ (M+H)⁺ m/z=234,0; получено 233,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (дд, $J=10,8$, 10,8 Гц, 1H), 7,92 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -61,98.

Стадия 2: трет-бутил 4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)тиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь метил 5-бром-6-фторпиколината (3,3 г, 14,1 ммоль), *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилата (3,94 г, 21,15 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенила (0,99 г, 2,12 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (1,29 г, 1,41 ммоль) и карбоната цезия (9,19 г, 28,2 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,7 г, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{23}FN_3O_4$ (M+H)⁺ m/z=340,2; получено 340,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,63-3,60 (м, 4H), 3,22-3,19 (м, 4H), 1,49 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -69,20.

Стадия 3: трет-бутил 4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

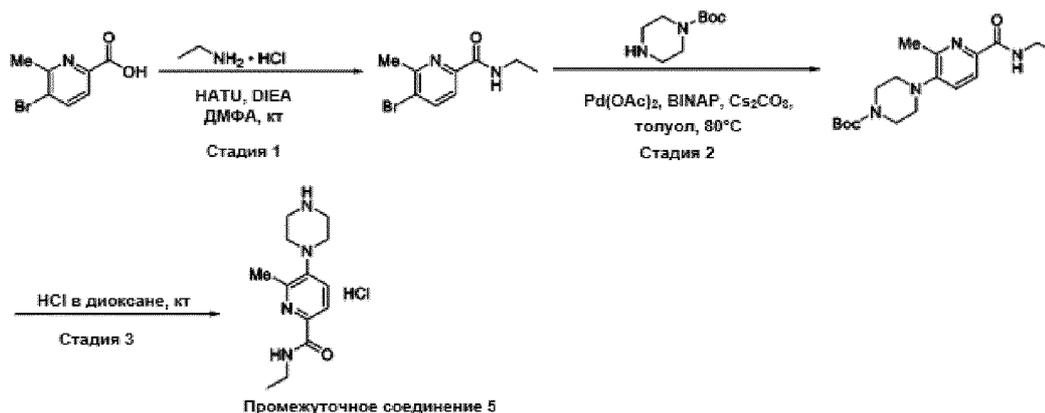
Смесь *трет*-бутил 4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,7 г, 7,96 ммоль) объединяли с метиламином (30 мл, 31% в метаноле) при комнатной температуре и перемешивали при той же температуре в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,3 г, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{24}FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=339,2; получено 339,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 4H), 3,02 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,51 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ -72,71.

Стадия 4: 6-фтор-N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорид

Смесь *трет*-бутил 4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (28 мг, 0,08 ммоль) в гидрохлориде (4 М в 1,4-диоксане, 0,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (20 мг, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{16}FN_4O$ (M+H)⁺ m/z=239,1; получено 239,2.

Промежуточное соединение 5: N-этил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорид

Схема I-5



Стадия 1: 5-Бром-N-этил-6-метилпиридинамид

Смесь 5-бром-6-метилпиридинамидной кислоты (2 г, 9,26 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) обрабатывали 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфатом (4,22 г, 11,11 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли этанамина гидрохлорид (1,13 г, 13,89 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,98 г, 46,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов, а затем разбавляли этилацетатом (300 мл). Полученную смесь промывали водой (3×100 мл) и солевым раствором (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,5 г, 67%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_{12}BrN_2O$ ($M+H$)⁺ $m/z=243,0$; получено 242,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,97-7,88 (м, 3H), 3,55-3,46 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2Гц, 3H).

Стадия 2: Трет-бутил 4-(6-(этилкарбамоил)-2-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 5-бром-N-этил-6-метилпиридинамида (320 мг, 1,32 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (294 мг, 1,58 ммоль), ацетата палладия (30 мг, 0,13 ммоль), рацемической смеси 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (123 мг, 0,2 ммоль) и карбоната цезия (858 мг, 2,63 ммоль) в сухом толуоле (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали дихлорметаном (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (360 мг, 78%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{29}N_4O_3$ ($M+H$)⁺ $m/z=349,2$; получено 349,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (ушир. с, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,62-3,59 (м, 4H), 3,55-3,46 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).

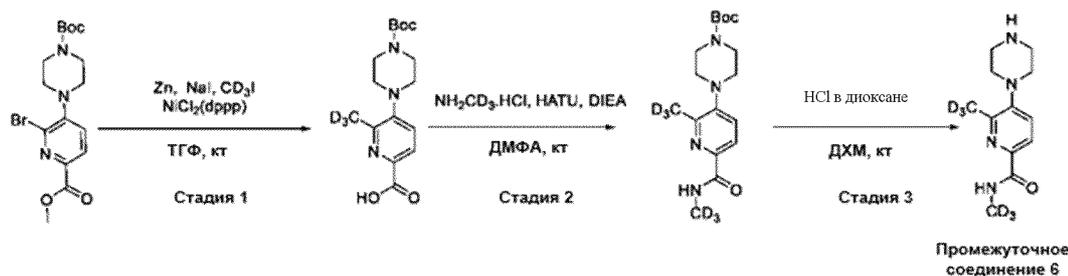
Стадия 3: N-этил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридинамида гидрохлорид

Смесь трет-бутил 4-(6-(этилкарбамоил)-2-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-

карбоксилата (50 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывали хлоридом водорода (4 М в 1,4-диоксане, 1,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{21}N_4O$ (M+H)⁺ m/z =249,2; получено 249,1.

Промежуточное соединение 6: N,6-бис(метил-d₃)-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид

Схема I-6



Стадия 1: 5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-(метил-d₃)пиколиновая кислота

Смесь цинка (1,63 г, 24,98 ммоль), [1,3-бис(дифенилфосфино)пропан]никеля(II) хлорида (339 мг, 0,63 ммоль), иодида натрия (1,4 г, 9,37 ммоль), трет-бутил 4-(2-бром-6-(метосикарбонил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 3, стадия 2: 2,5 г, 6,25 ммоль) и иодметана-d₃ (4,53 г, 31,23 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов в атмосфере азота. Затем ее концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; элюирование: градиент от 5% до 70% в течение 30 мин; детектор: УФ 254 нм); фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта (1,0 г, 39%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{21}D_3N_3O_4$ (M+H)⁺ m/z=325,2; получено 325,1.

Стадия 2: Трет-бутил 4-(2-(метил-d₃)-6-((метил-d₃)карбамоил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Смесь 5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-(метил-d₃)пиколиновой кислоты (450 мг, 1,39 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) обрабатывали 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфатом (633 мг, 1,66 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли метан-d₃-амин гидрохлорид (117 мг, 1,66 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (538 мг, 4,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов, а затем разбавляли этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали водой (3×30 мл) и соевым раствором (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50%

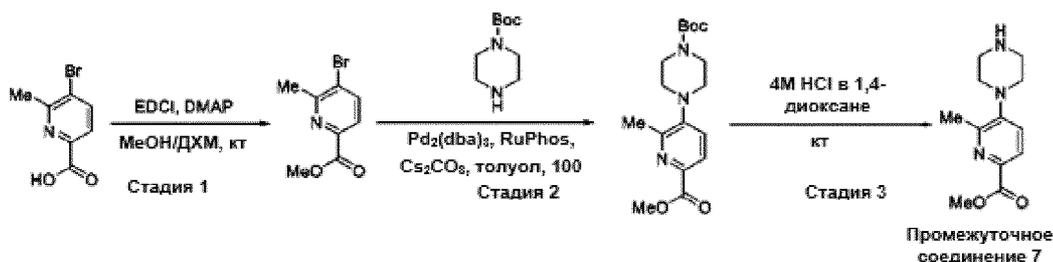
этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (227 мг, 48%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{21}D_6N_4O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=341,2$; получено 341,2.

Стадия 3: N,6-бис(метил-d₃)-5-(пиперазин-1-ил)тиколинамид

Раствор трет-бутил 4-(2-(метил-d₃)-6-((метил-d₃)карбамоил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (227 мг, 0,67 ммоль) в дихлорметане (3 мл) обрабатывали хлоридом водорода (4 М в 1,4-диоксане, 3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (4×50 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (150 мг), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}D_6N_4O$ $(M+H)^+$ $m/z=241,2$; получено 241,1.

Промежуточное соединение 7: Метил 6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинат

Схема I-7



Стадия 1: Метил 5-бром-6-метилтиколинат

К перемешиваемой смеси 5-бром-6-метилпиколиновой кислоты (5 г, 23,15 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли *N, N*-диметилпиридин-4-амин (4,24 г, 34,71 ммоль) при 0 °С. Порциями добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида HCl (4,67 г, 24,36 ммоль). Затем добавляли метанол (10 мл, 246,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,7 г, 69%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_9BrNO_2$ $(M+H)^+$ $m/z=230,0$; получено 229,9; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Стадия 2: трет-бутил 4-(6-(метоксикарбонил)-2-метилтиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли метил 5-бром-6-метилпиколинат (3,6 г, 15,65 ммоль), карбонат цезия (15,295 г, 46,94 ммоль), 2-

дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (1,46 г, 3,13 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (1,43 г, 1,57 ммоль) и *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (3,21 г, 17,21 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли толуол (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (5 г, 96%). ЖХМС рассчитано для C₁₇H₂₆N₃O₄ (M+H)⁺ m/z=336,2; получено 336,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,63-3,61 (м, 4H), 2,96-2,94 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

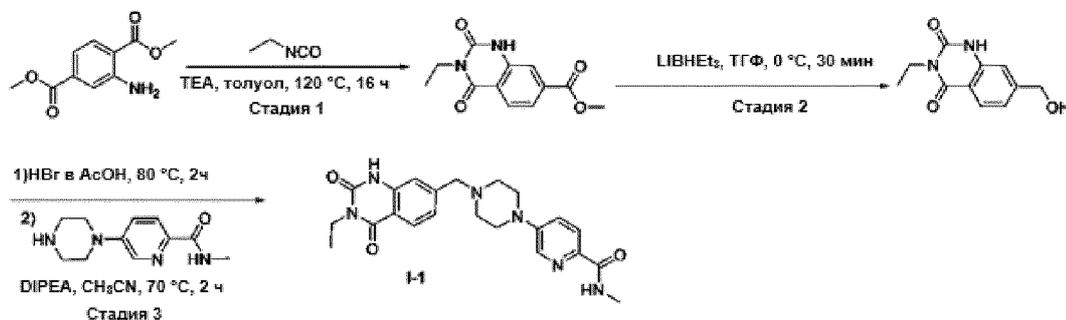
Стадия 3: Метил 6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинат

Раствор *трет*-бутил 4-(6-(метоксикарбонил)-2-метилпирдин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5 г, 14,91 ммоль) в хлориде водорода (4 М в 1,4-диоксане, 50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Полученную смесь экстрагировали 25% изопропанолом в хлороформе (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде коричневого масла (3,3 г, 94%). ЖХМС рассчитано для C₁₂H₁₈N₃O₂ (M+H)⁺ m/z=236,1; получено 236,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,09-3,06 (м, 4H), 2,99-2,96 (м, 4H), 2,62 (с, 3H).

Получение предложенных соединений

Пример 1: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-1)

Схема 1



Стадия 1: Метил 3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

К смеси диметил 2-аминотерефталата (5 г, 23,9 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли изоцианатоэтан (1,70 г, 23,9 ммоль) и триэтиламин (3,63 г, 35,9 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. После

охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт выпал в осадок; его собрали путем фильтрации, затем промывали этилацетатом (2×10 мл) и сушили при комнатной температуре с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,8 г, 80%). ЖХМС рассчитано для C₁₂H₁₃N₂O₄ (M+H)⁺ m/z=249,1; получено 249,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,15 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-этил-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси метил 3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (100 мг, 0,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) по каплям добавляли триэтилборгидрид лития (1,0 М в ТГФ, 1,0 мл, 1,0 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, а затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония; смесь экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде: элюирование: градиент от 5% до 50% в течение 30 мин; детектор: УФ 254 нм). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (70 мг, 78%). ЖХМС рассчитано для C₁₁H₁₃N₂O₃ (M+H)⁺ m/z=221,1; получено 221,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,0 Гц, 1H), 5,45 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,56 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,92 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3H).

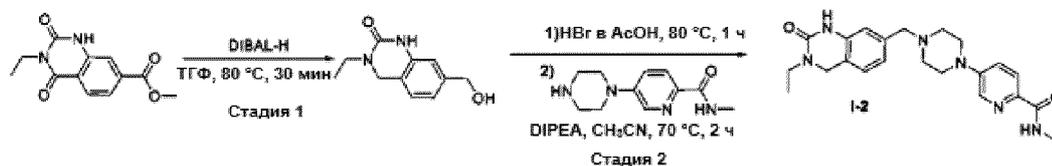
Стадия 3: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиколинамид (I-1)

Смесь 3-этил-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (50 мг, 0,24 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакцию смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (75 мг, 0,3 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (235 мг, 1,8 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 29% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (33,8 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₂H₂₇N₆O₃ (M+H)⁺ m/z=423,2; получено 423,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,37 (с, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H),

7,39 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 2H), 3,93 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,38-3,45 (м, 4H), 2,78 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,56-2,53 (м, 4H), 1,14 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 2: 5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-2)

Схема 2



Стадия 1: 3-этил-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-он

К смеси метил 3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (2 г, 8,1 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) добавляли раствор гидроксида диизобутилалюминия (1,0 М в ТГФ, 40,3 мл, 40,3 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 0 °С; смесь экстрагировали дихлорметаном (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали этилацетатом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (800 мг, 48%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{15}N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=207,1; получено 207,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,03-7,01 (м, 2H), 6,93-6,91 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,52-3,46 (м, 2H), 1,21 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

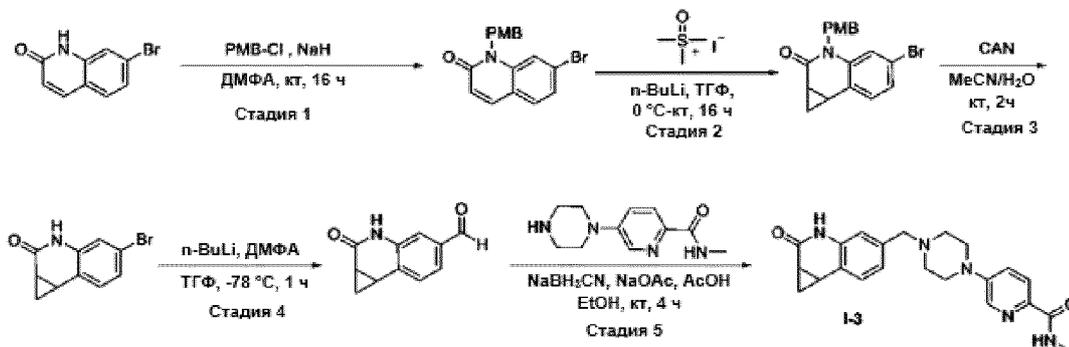
Стадия 2: 5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-2)

Смесь 3-этил-7-(гидроксиметил)-1,4-дигидрохиназолин-2-она (50 мг, 0,2 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80 °С в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (70 мг, 0,2 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (235 мг, 1,8 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70 °С в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: колонка Sunfire prep C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 55% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта в виде белого твердого вещества (14,3 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z=409,2; получено 409,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 8,34

(д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,52-3,13 (м, 10H), 2,82 (с, 3H), 1,11 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 3: N-Метил-5-(4-((2-оксо-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-3)

Схема 3



Стадия 1: 7-Бром-1-(4-метоксибензил)хинолин-2(1H)-он

К смеси 7-бромхинолин-2(1H)-она (2 г, 8,9 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 0,43 г, 10,7 ммоль) при температуре 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем по каплям добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,1 г, 13,39 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония; смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,6 г, 52%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{15}BrNO_2$ (M+H)⁺ $m/z=344,0$; получено 344,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,87- 6,84 (м, 2H), 6,79 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,77 (с, 3H).

Стадия 2: 5-Бром-3-(4-метоксибензил)-1,1а,3,7b-тетрагидро-2H-циклопропа[с]хинолин-2-он

К смеси иодтриметил-лямбдаб-сульфанона (5,11 г, 23,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 9,30 мл, 23,2 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота, после чего по каплям добавляли 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]хинолин-2-он (1,6 г, 4,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили водой при 0 °С; смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (1,1 г, 66%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{17}BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z=358,0; получено 358,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 3H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,86-6,83 (м, 2H), 5,21-5,17 (м, 1H), 4,96-4,92 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,67-1,62 (м, 1H), 0,68-0,64 (м, 1H).

Стадия 3: 5-Бром-1,1a,3,7b-тетрагидро-2H-циклопропа[с]хинолин-2-он

К смеси 5-бром-3-(4-метоксибензил)-1,1a,3,7b-тетрагидро-2H-циклопропа[с]хинолин-2-она (1 г, 2,8 ммоль) в ацетонитриле (4,5 мл) и воде (0,5 мл) порциями добавляли нитрат диамония церия(IV) (5,38 г, 9,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия; смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (400 мг, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_9BrNO$ (M+H)⁺ m/z=238,0; получено 238,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,53-2,48 (м, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H), 0,84-0,70 (м, 1H).

Стадия 4: 2-Оксо-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-5-карбальдегид

К смеси 5-бром-1,1a,3,7b-тетрагидро-2H-циклопропа[с]хинолин-2-она (20 мг, 0,08 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (0,2 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 0,12 мл, 0,3 ммоль) при -78°C в атмосфере азота, затем добавляли *N,N*-диметилформамид (0,1 мл) при -78 °C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили водой; смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (10 мг, 63%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{10}NO_2$ (M+H)⁺ m/z=188,1; получено 188,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,94 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 2,64-2,59 (м, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 0,89-0,79 (м, 1H).

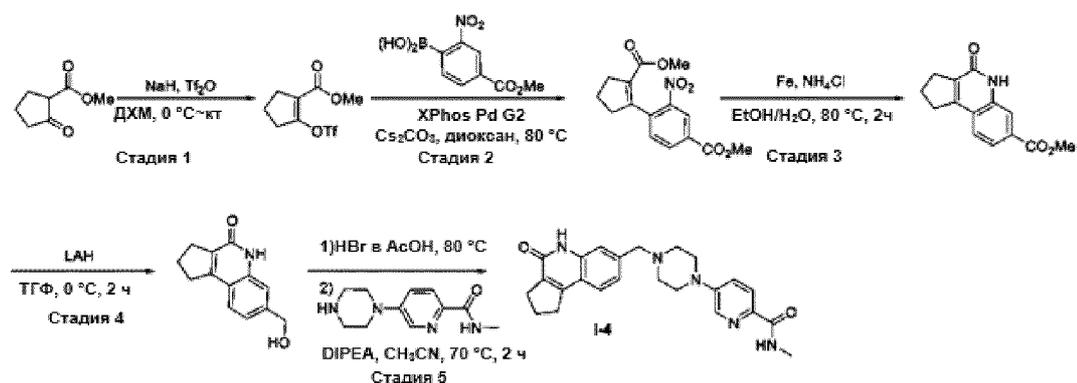
Стадия 5: N-метил-5-(4-((2-оксо-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-3)

Смесь 2-оксо-1a,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-5-карбальдегида (30 мг, 0,2 ммоль), *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (47 мг, 0,2 ммоль) и ацетата натрия (26 мг, 0,3 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (20 мг, 0,3 ммоль) и уксусную кислоту (19 мг, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 4 часов, затем концентрировали в вакууме и остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18;

подвижная фаза, ацетонитрил в воде, градиент от 5% до 95% в течение 30 минут). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (9 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{26}N_5O_2$ (M+H)⁺ m/z=392,2; получено 392,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,89 (с, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89-6,85 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,33-3,30 (м, 4H), 2,78 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,54-2,52 (м, 4H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,59-1,54 (м, 1H), 0,52-0,49 (м, 1H).

Пример 4: N-метил-5-(4-((4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-циклопента[с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-4)

Схема 4



Стадия 1: Метил 2-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-1-ен-1-карбоксилат

К смеси метил 2-оксоциклопентан-1-карбоксилата (5 г, 35,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 1,69 г, 42,2 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (11,91 г, 42,2 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили водой; смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла (8 г, 83%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,81 (с, 3H), 2,81-2,69 (м, 4H), 2,09-1,99 (м, 2H).

Стадия 2: Метил 4-(2-(метоксикарбонил)циклопент-1-ен-1-ил)-3-нитробензоат

Смесь метил 2-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-1-ен-1-карбоксилата (500 мг, 1,8 ммоль), 4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенилбороновой кислоты (492 мг, 2,188 ммоль), карбоната цезия (1188 мг, 3,6 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II) (143 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20%

этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (500 мг, 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 2,91-2,79 (м, 4H), 2,17-2,09 (м, 2H).

Стадия 3: Метил 4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-циклопента[с]хинолин-7-карбоксилат

К смеси метил 4-(2-(метоксикарбонил)циклопент-1-ен-1-ил)-3-нитробензоата (500 мг, 1,6 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (2,5 мл) добавляли железо (457 мг, 8,2 ммоль) и хлорид аммония (263 мг, 4,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, 63%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ (M+H) $^+$ $m/z=244,1$; получено 244,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,41 (ушир. с, 1H), 8,87-7,80 (м, 2H), 7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,25-3,13 (м, 4H), 2,29-2,23 (м, 2H).

Стадия 4: 7-(Гидроксиметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-циклопента[с]хинолин-4-он

К смеси метил 4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-циклопента[с]хинолин-7-карбоксилата (200 мг, 0,8 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) по каплям добавляли литий алюмогидрид (2,0 М в ТГФ, 0,8 мл, 1,6 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч, а затем гасили водой (одна капля), 15% гидроксидом натрия (одна капля) и водой (три капли) при 0°C , после чего добавляли безводный сульфат натрия (1 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (50 мг, 28%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ (M+H) $^+$ $m/z=216,1$; получено 216,1.

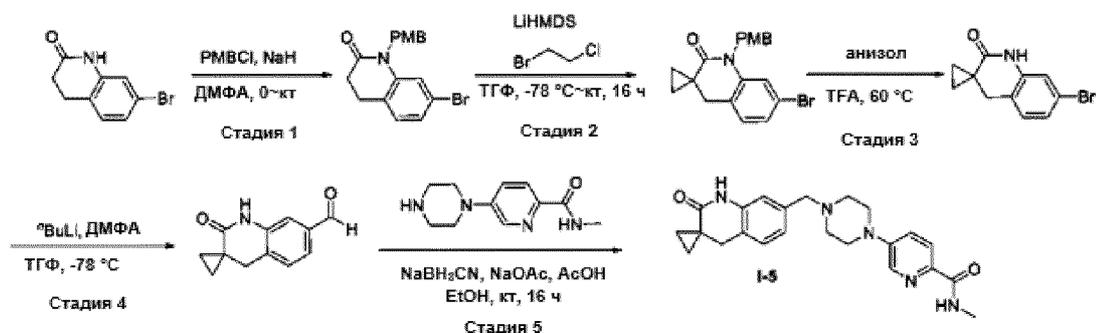
Стадия 5: N-метил-5-(4-((4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-циклопента[с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-4)

Смесь 7-(гидроксиметил)-1,2,3,5-тетрагидро-4H-циклопента[с]хинолин-4-она (50 мг, 0,2 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (68 мг, 0,2 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (235 мг, 1,8 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: колонка Xselect CSH C18 OBD 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60

мл/мин; градиент: от 10% В до 22% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали. Остаток повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{28}N_5O_2$ (M+H)⁺ m/z=418,2; получено 418,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,54 (с, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 4H), 3,08 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,78-2,74 (м, 5H), 2,55-2,53 (м, 4H), 2,14-2,06 (м, 2H).

Пример 5: N-метил-5-(4-((2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-7'-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-5)

Схема 5



Стадия 1: 7-Бром-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

К смеси 7-бром-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (2,5 г, 11,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 0,4 г, 16,6 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,91 г, 12,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония; смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (3,6 г, 94%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{17}BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z=346,0; получено 346,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,22-7,10 (м, 5H), 6,94-6,85 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,74-2,66 (м, 2H).

Стадия 2: 7'-Бром-1'-(4-метоксибензил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-2'-он

К смеси 7-бром-1-(4-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (3,6 г, 10,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М в ТГФ, 12,5 мл, 12,5 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при

той же температуре в течение 1 часа, затем добавляли 1-бром-2-хлорэтан (4,47 г, 31,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония; смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенной флэш-хроматографии (колонка: C18 силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде: элюирование: градиент от 0% до 50% в течение 35 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (560 мг, 14%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{19}BrNO_2$ (M+H)⁺ m/z=372,1; получено 371,9. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,13-7,08 (м, 3H), 7,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86-6,83 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 1,38-1,35 (м, 2H), 0,78-0,75 (м, 2H).

Стадия 3: 7'-Бром-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-2'-он

Смесь 7'-бром-1'-(4-метоксибензил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-2'-она (520 мг, 1,4 ммоль) и анизола (151 мг, 1,4 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток переносили в этилацетат (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% петролейным эфиром в этилацетате с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (230 мг, 65%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}BrNO$ (M+H)⁺ m/z=252,0; получено 252,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (с, 1H), 7,11 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,96-6,94 (м, 2H), 2,83 (с, 2H), 1,41-1,38 (м, 2H), 0,81-0,78 (м, 2H).

Стадия 4: 2'-Оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-7'-карбальдегид

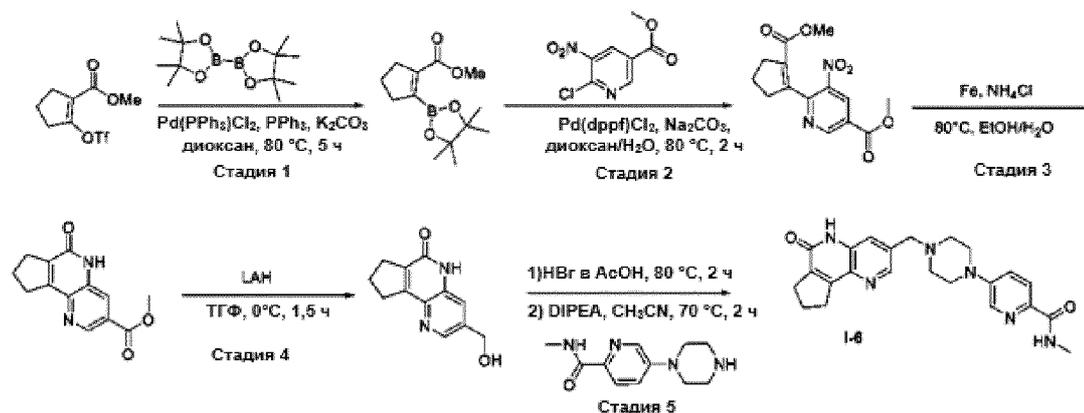
К смеси 7'-бром-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-2'-она (100 мг, 0,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 0,48 мл, 0,1 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, затем добавляли *N,N*-диметилформамид (144 мг, 2,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили водой; смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (40 мг, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}NO_2$ (M+H)⁺ m/z=202,1; получено 202,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,43 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 7,52 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 1,12-1,05 (м, 2H), 0,78-0,75 (м, 2H).

Стадия 5: *N*-метил-5-(4-((2'-оксо-1',4'-дигидро-2'*H*-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-7'-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-5)

Смесь 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'*H*-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-7'-карбальдегида (40 мг, 0,2 ммоль), *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (58 мг, 0,2 ммоль) и ацетата натрия (32 мг, 0,4 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали в течение 20 мин, после чего добавляли уксусную кислоту (24 мг, 0,4 ммоль) и цианоборгидрид натрия (25 мг, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде, градиент от 0% до 50% в течение 35 минут). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (8,1 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}N_5O_2$ (M+H)⁺ m/z=406,2; получено 406,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,11 (с, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 8,26 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,83 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,05 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,90-6,87 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,34-3,31 (м, 4H), 2,81-2,78 (м, 5H), 2,55-2,52 (м, 4H), 1,09-1,06 (м, 2H), 0,73-0,69 (м, 2H).

Пример 6: *N*-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-6)

Схема 6



Стадия 1: Метил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксилат

Смесь бис(пинаколато)дибора (2,04 г, 8,0 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (0,15 г, 0,2 ммоль), трифенилфосфина (0,11 г, 0,4 ммоль), метил 2-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклопент-1-ен-1-карбоксилата (2 г, 7,3 ммоль) и карбоната калия (1,51 г, 10,9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 80 °C в течение 5 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,3 г, 71%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{22}BO_4$ (M+H)⁺ m/z=253,2; получено 253,0.

Стадия 2: Метил 6-(2-(метоксикарбонил)циклопент-1-ен-1-ил)-5-нитроникотинат

Смесь метил 6-хлор-5-нитропиридин-3-карбоксилата (600 мг, 2,8 ммоль), метил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксилата (1,05 г, 4,2 ммоль), карбоната натрия (587 мг, 5,5 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (225 мг, 0,3 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (1 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (77 мг, 11%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{15}N_2O_6$ (M+H)⁺ m/z=307,1; получено 307,0.

Стадия 3: метил 6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[c][1,5]нафтиридин-3-карбоксилат

Смесь метил 6-(2-(метоксикарбонил)циклопент-1-ен-1-ил)-5-нитроникотината (77 мг, 0,3 ммоль), железа (70 мг, 1,3 ммоль) и хлорида аммония (40 мг, 0,7 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (1 мл) нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (44 мг, 72%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=245,1; получено 245,0.

Стадия 4: 3-(Гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[c][1,5]нафтиридин-6-он

К смеси метил 6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[c][1,5]нафтиридин-3-карбоксилата (44 мг, 0,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,5 мл) по каплям добавляли литий алюмогидрид (2,0 М в ТГФ, 0,15 мл, 0,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч, а затем гасили водой (одна капля), 15% гидроксидом натрия (одна капля) и водой (три капли) при 0 °С, после чего добавляли безводный сульфат натрия (0,3 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, метанол в воде (10 мМ бикарбонат аммония), градиент от 10% до 70% в течение 20 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (17 мг, 44%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=217,1; получено 217,0.

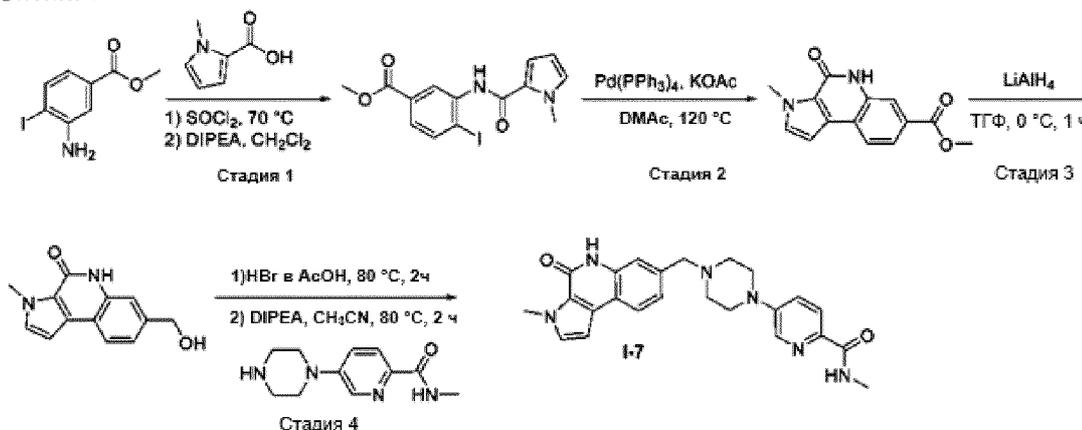
Стадия 5: N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[c][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)типеразин-1-ил)тиколинамид(I-6)

Смесь 3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[c][1,5]нафтиридин-6-она (17 мг, 0,1 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной

кислоте, 0,3 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (0,3 мл), затем добавляли *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид дигидрохлорид (24 мг, 0,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (102 мг, 0,8 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 17% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли муравьиной кислоты желаемого продукта в виде белого твердого вещества (6,4 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ m/z=419,2; получено 419,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,70 (с, 1H), 8,43-8,37 (м, 2H), 8,28-8,25 (м, 1H), 7,83 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, *J*=9,0, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,36-3,33 (м, 4H), 3,18 (т, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,84-2,78 (м, 5H), 2,58-2,55 (м, 4H), 2,17-2,07 (м, 2H).

Пример 7: N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пирроло[2,3-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-7)

Схема 7



Стадия 1: Метил 4-иод-3-(1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)бензоат

Смесь 1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (6,01 г, 48 ммоль) в тионилхлориде (18 мл) и толуоле (54 мл) нагревали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в дихлорметан (60 мл), затем добавляли метил 3-амино-4-иодбензоат (13,3 г, 48 ммоль) в дихлорметане (120 мл) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (18,61 г, 144 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (3,8 г, 20%). ЖХМС рассчитано для C₁₄H₁₄N₂O₃ (M+H)⁺ m/z=385,0; получено 385,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ 8,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,50 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1Н), 6,89 (дд, $J=4,0, 1,6$ Гц, 1Н), 6,86-6,83 (м, 1Н), 6,19 (дд, $J=4,0, 2,45$ Гц, 1Н), 4,01 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н).

Стадия 2: метил 3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-пирроло[2,3-с]хинолин-7-карбоксилат

Смесь метил 4-иод-3-(1-метилпиррол-2-амидо)бензоата (3,8 г, 9,9 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (1,14 г, 1 ммоль) и ацетата калия (1,55 г, 15,8 ммоль) в *N, N*-диметилацетамиде (76 мл) нагревали при 120°C в течение 16 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (150 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза: метанол в воде (0,1% муравьиная кислота); градиент от 10% до 45% в течение 20 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (220 мг, 8%). ЖХМС рассчитано для C₁₄H₁₃N₂O₃ (M+H)⁺ m/z=257,1; получено 257,2. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,24 (с, 1Н), 7,95 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,93 (д, $J=1,2$ Гц, 2Н), 7,16 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 6,81 (д, $J=3,0$ Гц, 1Н), 4,26 (с, 3Н), 3,99 (с, 3Н).

Стадия 3: 7-(Гидроксиметил)-3-метил-5Н-пирроло[2,3-с]хинолин-4-он

К смеси метил 3-метил-4-оксо-5Н-пирроло[2,3-с]хинолин-7-карбоксилата (250 мг, 0,98 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) добавляли литий алюмогидрид (2,0 М в ТГФ, 0,73 мл, 1,46 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 2 ч, а затем гасили водой (одна капля), 15% гидроксидом натрия (одна капля) и водой (три капли) при 0 °С, после чего добавляли безводный сульфат натрия (1 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза, метанол в воде (10 mM бикарбонат аммония), градиент от 20% до 45% в течение 20 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (150 мг, 67%). ЖХМС рассчитано для C₁₃H₁₃N₂O₂ (M+H)⁺ m/z=229,1; получено 229,3; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (с, 1Н), 7,84 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,36 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 7,32 (с, 1Н), 7,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 6,80 (д, $J=2,7$ Гц, 1Н), 5,24 (т, $J=5,7$ Гц, 1Н), 4,54 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 4,10 (с, 3Н).

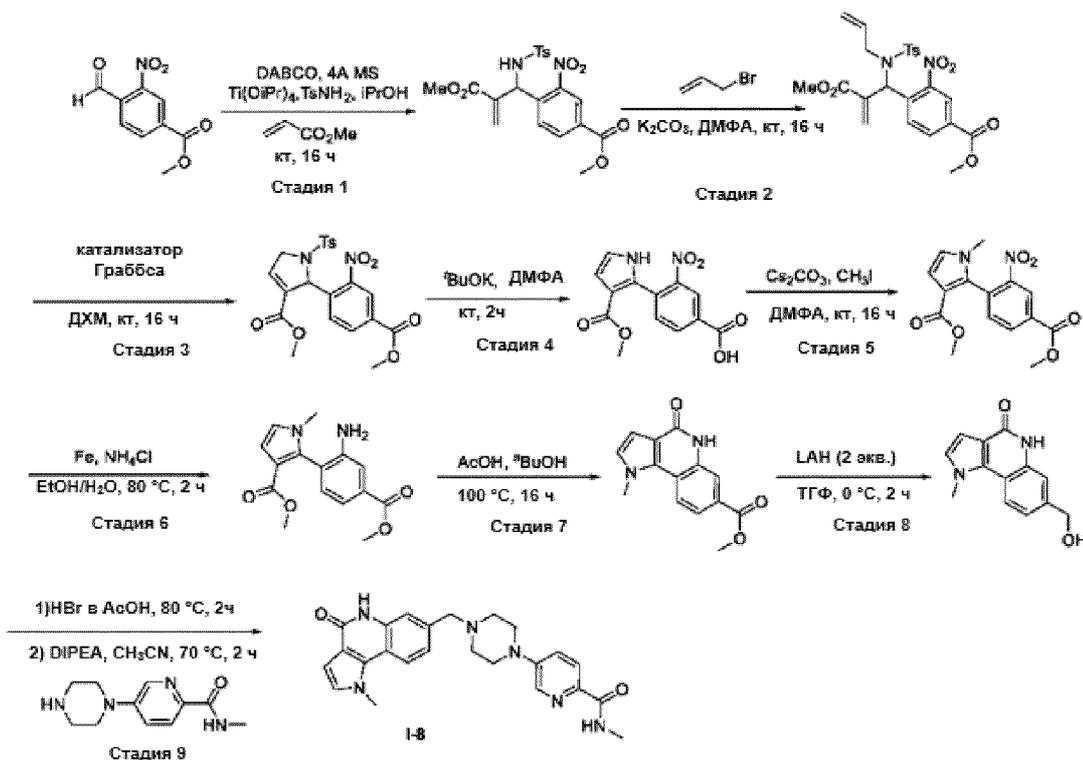
Стадия 4: N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-пирроло[2,3-с]хинолин-7-ил)метил)типеразин-1-ил)тиколинамид (I-7)

Смесь 7-(гидроксиметил)-3-метил-5Н-пирроло[2,3-с]хинолин-4-она (60 мг, 0,3 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (2 мл) с последующим добавлением *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (84 мг, 0,3 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (201 мг, 1,6 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 80°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), подвижная фаза В: метанол; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 50% В до 80% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (41,3 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺ m/z=431,2; получено 431,2; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,27 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,91-7,77 (м, 2H), 7,39 (дд, J=11,4, 2,7 Гц, 2H), 7,33 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,31-3,29 (м, 2H), 2,78 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,54 (д, J=6,0 Гц, 4H).

Пример 8: N-метил-5-(4-((1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-8)

Схема 8



Стадия 1: Метил 4-(2-(метоксикарбонил)-1-((4-метилфенил)сульфонамидо)аллил)-3-нитробензоат

К смеси 4-метилбензолсульфонамида (9 г, 52,6 ммоль), 1,4-диазабицикло[2,2,2]октана (0,88 г, 7,9 ммоль) и молекулярных сит (4Å, 10,5 г) в изопропанол (27 мл) добавляли метил 4-формил-3-нитробензоат (15,94 г, 76,2 ммоль), метилакрилат (6,79 г, 78,9 ммоль) и тетраизопропанолат титана (0,3 г, 1,1 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем фильтровали через целит. Целит промывали дихлорметаном (3×30 мл). Растворитель выпаривали, а остаток растворяли в этилацетате (1000 мл), нейтрализовали водным бисульфатом калия (10%), промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (300 мл) и соевым раствором (300 мл). Органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием пентаном/этиловым эфиром/дихлорметаном (5/5/1, 200 мл) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (8,5 г, 36%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{21}N_2O_8S$ (M+H)⁺ m/z=449,1; получено 449,1 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 6,13 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадия 2: Метил 4-(1-((N-аллил-4-метилфенил)сульфонамидо)-2-(метоксикарбонил)аллил)-3-нитробензоат

К смеси метил 4-(2-(метоксикарбонил)-1-((4-метилфенил)сульфонамидо)аллил)-3-нитробензоата (7,5 г, 16,7 ммоль) и карбоната калия (23,11 г, 167,2 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (200 мл) по каплям добавляли бромид аллила (20,23 г, 167,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов, а затем фильтровали. Фильтрат разбавляли этилацетатом (1000 мл). Органический слой последовательно промывали водой (500 мл), соевым раствором (3×300 мл); а затем сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (7,4 г, 91%). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{25}N_2O_8S$ (M+H)⁺ m/z=489,1; получено 489,2 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,59-5,49 (м, 1H), 5,47 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,04-4,96 (м, 2H), 4,25-4,19 (м, 1H), 4,00-3,94 (м, 4H), 3,53 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадия 3: Метил 2-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1-тозил-2,5-дигидро-1H-тиррол-3-карбоксилат

К смеси метил 4-(1-((N-аллил-4-метилфенил)сульфонамида)-2-(метоксикарбонил)аллил)-3-нитробензоата (6 г, 12,3 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин]рутения(IV) дихлорид (0,52 г, 0,6 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли (метилсульфинил)метан (2,4 г, 30,7 ммоль). Смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (6,1 г). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_2O_8S$ (M+H)⁺

$m/z=461,1$; получено 460,9 (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37-7,35 (м, 2H), 6,79-6,78 (м, 1H), 6,72-6,69 (м, 1H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,39-4,33 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,44 (с, 3H).

Стадия 4: 4-(3-(Метоксикарбонил)-1H-пиррол-2-ил)-3-нитробензойная кислота

Смесь метил 2-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1-тозил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата (3 г, 6,5 ммоль) и калия *трет*-бутоксид (3,65 г, 32,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем разбавляли этилацетатом (350 мл). Смесь нейтрализовали водным бисульфатом калия (1%), промывали бикарбонатом натрия (300 мл) и соевым раствором (200 мл). Водные слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 30 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (770 мг, 41%). ЖХМС рассчитано для C₁₃H₁₁N₂O₆ (M+H)⁺ $m/z=291,1$; получено 290,9; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,70 (ушир. с, 1H), 12,00 (с, 1H), 8,48 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,55 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,52 (с, 3H).

Стадия 5: Метил 2-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат

К смеси 4-(3-(метоксикарбонил)-1H-пиррол-2-ил)-3-нитробензойной кислоты (720 мг, 2,4 ммоль) и карбоната цезия (3084 мг, 9,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) по каплям добавляли иодид метила (1344 мг, 9,5 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 2 часов, а затем разбавляли этилацетатом (150 мл). Органические слои промывали соевым раствором (3×200 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (630 мг, 84%). ЖХМС рассчитано для C₁₅H₁₅N₂O₆ (M+H)⁺ $m/z=319,1$; получено 319,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,33 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Стадия 6: Метил 2-(2-амино-4-(метоксикарбонил)фенил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат

Смесь метил 2-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (590 мг, 1,9 ммоль), хлорида аммония (297 мг, 5,6 ммоль) и железа (518 мг, 9,3 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (519

мг, 97%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{17}N_2O_4$ (M+H)⁺ m/z=289,1; получено 289,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53-7,51 (м, 2H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,68(д, J=2,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

Стадия 7: Метил 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-карбоксилат

Смесь метил 2-(2-амино-4-(метоксикарбонил)фенил)-1-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (469 мг, 1,6 ммоль) и уксусной кислоты (1 мл) в 2-бутаноле (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (324 мг, 78%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=257,1; получено 257,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

Стадия 8: 7-(Гидроксиметил)-1-метил-1,5-дигидро-4H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-он

К смеси метил 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-карбоксилата (150 мг, 0,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли литий алюмогидрид (2,0 М в ТГФ, 0,6 мл, 1,2 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительного 1 часа, а затем гасили водой (одна капля), 15% гидроксидом натрия (одна капля) и водой (три капли) при 0 °C, после чего добавляли безводный сульфат натрия (1 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали обратной флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, метанол в воде (10 mM бикарбонат аммония), градиент от 0% до 100% в течение 20 минут). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (70 мг, 53%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{13}N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=229,1; получено 229,1.

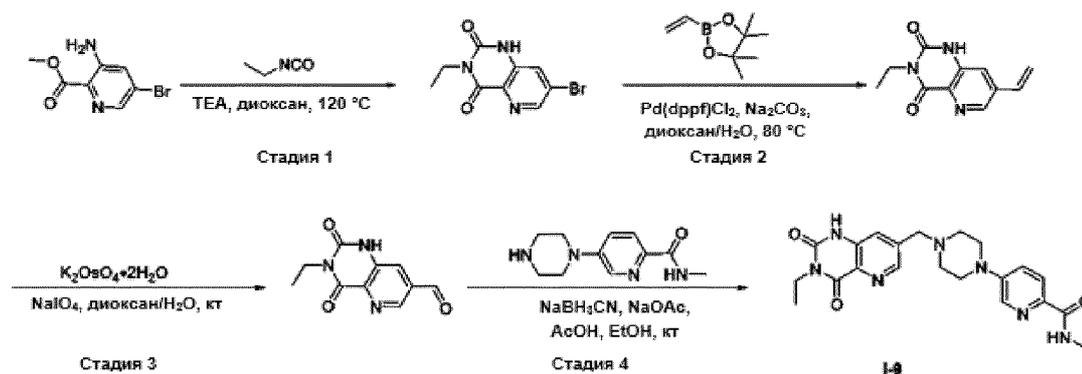
Стадия 9: N-метил-5-(4-((1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид (I-8)

Смесь 7-(гидроксиметил)-1-метил-1,5-дигидро-4H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-она (60 мг, 0,3 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением N, N-диизопропилэтиламина (272 мг, 2,1 ммоль) и N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид дигидрохлорида (116 мг, 0,4 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка

XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбонат аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 19% В до 43% В за 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (14 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z=431,2; получено 431,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,19 (с, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 8,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,58 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,60 (с, 2H), 3,36-3,33 (м, 4H), 2,78 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,57-2,54 (м, 4H).

Пример 9: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-9)

Схема 9



Стадия 1: 7-Бром-3-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси метил 3-амино-5-бромпиколината (1 г, 4,3 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли изоцианатэтан (0,92 г, 13 ммоль) и триэтиламин (3,5 г, 34,6 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт выпадал в осадок; его собрали фильтрацией, затем растиранием этилацетатом (10 мл) и сушили при комнатной температуре с получением желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (1 г, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_9BrN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z=270,0; получено 269,9; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,92 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,15 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-этил-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-3-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (300 мг, 1,1 ммоль), 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (342 мг, 2,2 ммоль), карбоната натрия (235 мг, 2,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия(II) хлорида (81 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) нагревали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Твердое вещество промывали водой (3×50 мл) и метанолом (2×10 мл); затем сушили в вакууме с получением неочищенного желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (200 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{12}N_3O_2$ (M+H)⁺ m/z=218,1; получено 218,0.

Стадия 3: 3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегид

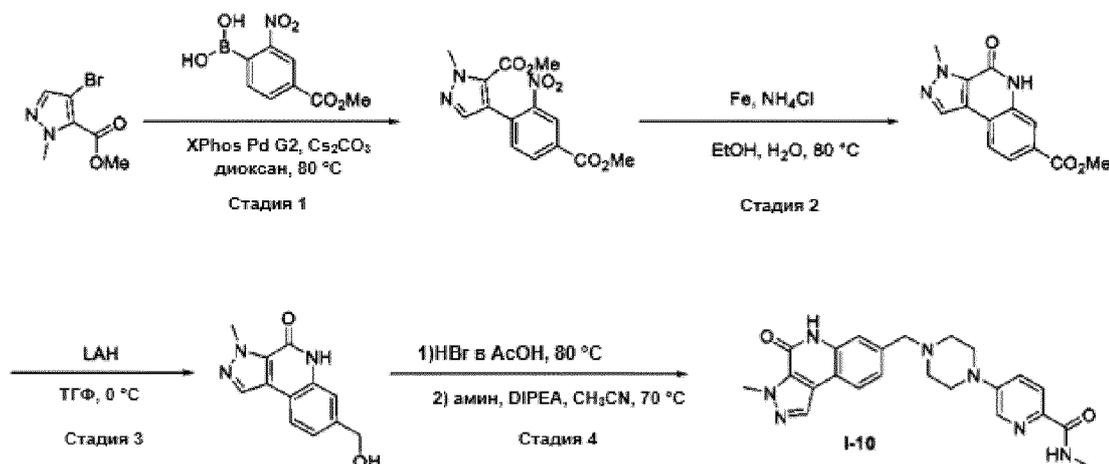
К смеси 3-этил-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (350 мг, 1,6 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли дигидрат осмата(VI) калия (119 мг, 0,3 ммоль) и периодат натрия (1,38 г, 6,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой (3×30 мл) и метанолом (2×30 мл); затем сушили в вакууме с получением неочищенного желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (200 мг). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₁₀N₃O₃ (M+H)⁺ m/z=220,1; получено 220,1.

Стадия 4: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилтиколинамид (I-9)

Смесь 3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида (30 мг, 0,1 ммоль), *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (40 мг, 0,1 ммоль) и ацетата натрия (22,45 мг, 0,274 ммоль) в этаноле (5 мл) перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, затем добавляли уксусную кислоту (16 мг, 0,3 ммоль) и цианоборгидрид натрия (17 мг, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 22% В в течение 5 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали для получения соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₆N₇O₃ (M+H)⁺ m/z=424,2; получено 424,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (с, 1H), 8,38 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,99 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J*=9,0, 2,7 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,13 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,71-3,66 (м, 4H), 3,54-3,49 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 1,29 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 10: *N*-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-10)

Схема 10



Стадия 1: Метил 4-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат

Смесь метил 4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1 г, 4,6 ммоль), (4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)бороновой кислоты (1,23 г, 5,5 ммоль), карбоната цезия (2,97 г, 9,1 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладия(II) (0,36 г, 0,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (1,1 г, 76%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{14}N_3O_6$ (M+H)⁺ m/z=320,1; получено 319,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,65 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,65 (с, 3H).

Стадия 2: Метил 3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-7-карбоксилат

Смесь метил 4-(4-(метоксикарбонил)-2-нитрофенил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1 г, 3,1 ммоль), хлорида аммония (503 мг, 9,4 ммоль) и железа (875 мг, 15,7 ммоль) в этаноле (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (500 мг, 62%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{12}N_3O_3$ (M+H)⁺ m/z=258,1; получено 258,0.

Стадия 3: 7-(Гидроксиметил)-3-метил-3,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-он

К смеси метил 3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-7-карбоксилата (200 мг, 0,8 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (8 мл) по каплям добавляли литий алюмогидрид (2 М в тетрагидрофуране, 0,58 мл, 1,2 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительного 1 часа, а затем гасили добавлением воды (одна капля), 15% гидроксида натрия (одна капля) и воды (три капли) при 0°C, после чего добавляли безводный сульфат натрия (1 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили обратной флэш-хроматографией (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, метанол в воде (10 mM бикарбонат аммония), градиент от 10% до 50% в течение 10 минут). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (65 мг, 36%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}N_3O_2$ (M+H)⁺ m/z=230,1; получено 230,0.

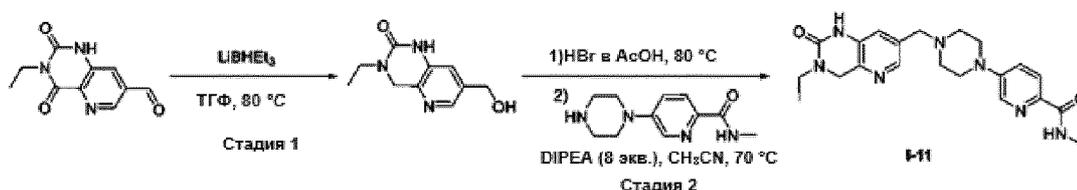
Стадия 4: N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пиразоло[3,4-с]хинолин-7-ил)метил)типеразин-1-ил)тиколинамид (I-10)

Смесь 7-(гидроксиметил)-3-метил-3,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-с]хинолин-4-она

(30 мг, 0,1 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (169 мг, 1,3 ммоль) и *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (42 мг, 0,1 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Kinetex EVO C18, 21,2*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 25% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта в виде белого твердого вещества (38,7 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{26}N_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=432,2; получено 432,0; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,01 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 8,34 (д, *J*=3,0 Гц, 1H), 8,14 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,40 (дд, *J*=8,1, 1,5 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,33 (с, 3H), 4,14-4,03 (м, 2H), 3,49-3,11 (м, 6H), 3,80 (д, *J*=4,8 Гц, 3H).

Пример 11: 5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилпиколинамид (I-11)

Схема 11



Стадия 1: 3-этил-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-2(1H)-он

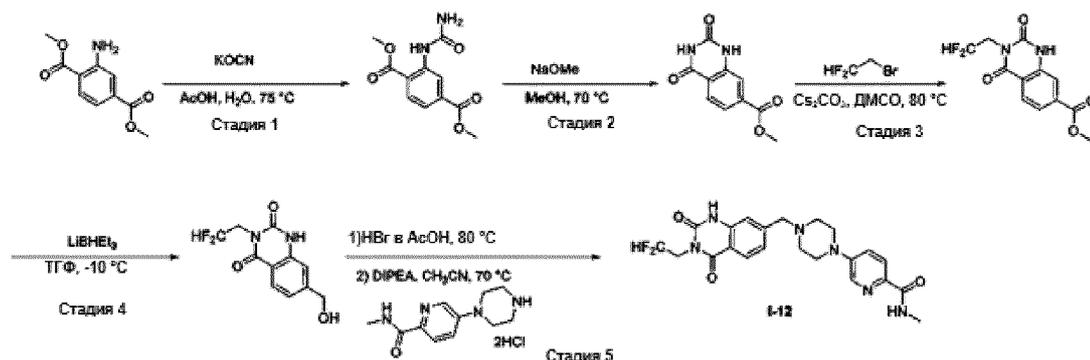
К смеси 3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-7-карбальдегида (200 мг, 0,9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) добавляли триэтилборгидрид лития (1 М в тетрагидрофуране, 4,6 мл, 4,6 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. После охлаждения до 0°C смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл); смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили обращенной флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде, градиент от 5% до 30% в течение 15 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (20 мг, 11%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{14}N_3O_2$ (M+H)⁺ m/z=208,1; получено 208,1.

Стадия 2: 5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилпиколинамид (I-11)

Смесь 3-этил-7-(гидроксиметил)-3,4-дигидропиридо[3,2-d]пиримидин-2(1H)-она (26 мг, 0,1 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (37 мг, 0,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина (130 мг, 1 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 6% В до 32% в течение 8,5 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали. Остаток снова очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,5% трифторацетат), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 20% В в течение 5 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта (5,6 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₈N₇O₂ (M+H)⁺ m/z=410,2; получено 410,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,75-3,59 (м, 4H), 3,52-3,47 (м, 6H), 2,93 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 12: 5-(4-((3-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилпиколинамид (I-12)

Схема 12



Стадия 1: Диметил 2-уреидотерефталат

Смесь диметил 2-аминотерефталата (3 г, 14,3 ммоль) и цианата калия (4,07 г, 50,2 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры неочищенный продукт выпал в осадок; его собрали путем фильтрации, затем промывали водой (2×100 мл) и сушили при комнатной температуре с получением желаемого продукта в виде белого

твердого вещества (2,5 г, 69%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{13}N_2O_5$ (M+H)⁺ m/z=253,1; получено 253,0.

Стадия 2: Метил 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

Смесь диметил-2-уреидотерефталата (1,5 г, 5,9 ммоль) и метоксида натрия (0,64 г, 11,9 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до 0°C смесь подкисляли до pH=2 хлоридом водорода (1 М). Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали водой (2×20 мл), метанолом (2×20 мл), диэтиловым эфиром (2×20 мл); затем сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (850 мг, 65%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_9N_2O_4$ (M-H)⁺ m/z=221,1; получено 221,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,48 (с, 1H), 11,32 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадия 3: Метил 3-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилат

Смесь метил 2,4-диоксо-1,3-дигидрохиназолин-7-карбоксилата (150 мг, 0,7 ммоль), 2-бром-1,1-дифторэтана (147 мг, 1,0 ммоль) и карбоната цезия (333 мг, 1,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (5 мМ аммония), градиент от 10% до 50% в течение 10 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, 52%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{11}F_2N_2O_4$ (M-H)⁺ m/z=285,1; получено 285,1.

Стадия 4: 3-(2,2-дифторэтил)-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси метил 3-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбоксилата (100 мг, 0,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли триэтилборгидрид лития (1 М в тетрагидрофуране, 1,1 мл, 1,1 ммоль) при -10°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 30 мин; затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (47 мг, 52%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}F_2N_2O_3$ (M-H)⁺ m/z=257,1; получено 257,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,47-6,06 (м, 1H), 5,49 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,59 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,38-4,27 (м, 2H).

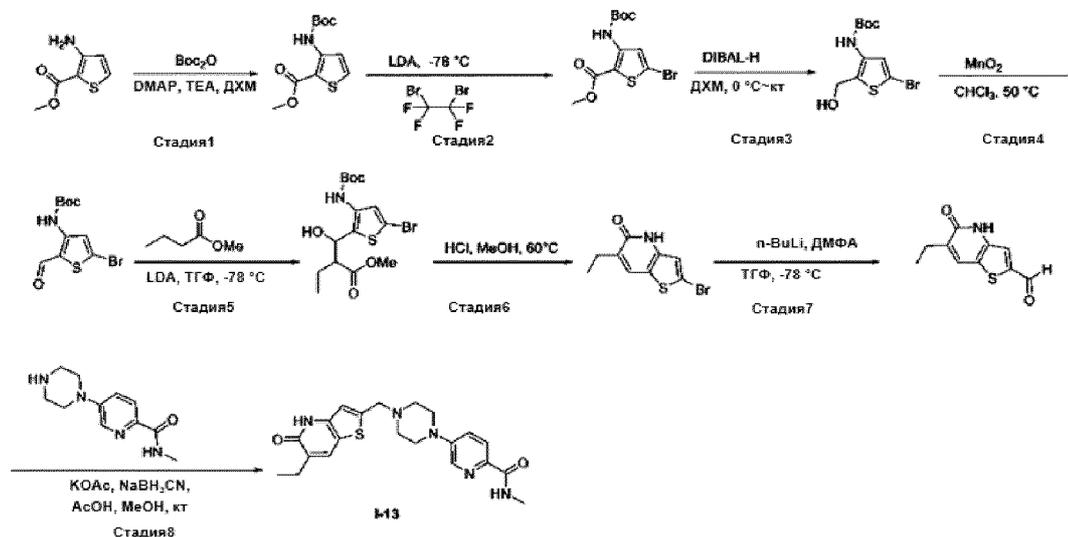
Стадия 5: 5-(4-((3-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)типеразин-1-ил)-N-метилтиколинамид (I-12)

Смесь 3-(2,2-дифторэтил)-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (20 мг,

0,1 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (1 мл) с последующим добавлением *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (101 мг, 0,8 ммоль) и *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид дигидрохлорида (24 мг, 0,1 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,5% трифторацетат), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 35% В в течение 9 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (9 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₂H₂₅F₂N₆O₃ (M+H)⁺ m/z=459,2; получено 459,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,91 (с, 1H), 10,19 (с, 2H), 8,47-8,43 (м, 1H), 8,34 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,89 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J*=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,37 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,42-6,12 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,39-4,31 (м, 2H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,46-3,11 (м, 6H), 2,79 (д, *J*=4,8 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -74,48, 120,97.

Пример 13: 5-(4-((6-этил-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилпиколинамид (I-13)

Схема 13



Стадия 1: Метил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-2-карбоксилат

К смеси метил 3-аминотиофен-2-карбоксилата (19 г, 120,87 ммоль) and триэтиламина (14,68 г, 145 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (28,76 г, 133 ммоль) and 4-диметиламинопиридин (0,74 г, 6 ммоль); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×30 мл), сушили безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (11,2 г, 36%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,37 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 2: Метил 5-бром-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-2-карбоксилат

К смеси диизопропиламина (2,83 г, 27,98 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 10,88 мл, 27,21 ммоль) при -10°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа. Ниже использовали свежеприготовленный раствор диизопропиламида лития. К смеси метил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-2-карбоксилата (2 г, 7,77 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) по каплям добавляли раствор диизопропиламида лития (получен выше) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 ч; затем по каплям добавляли дибромтетрафторэтан (12,12 г, 46,64 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 2 часов; затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония (100 мл) при 0°C , экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×50 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонок: С18 силикагель; подвижная фаза: ацетонитрил в воде, градиент от 10% до 50% в течение 30 мин). Собранные фракции концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,1 г, 42%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,34 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 3: трет-бутил (5-бром-2-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)карбамат

К смеси метил 5-бром-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-2-карбоксилата (1,1 г, 3,27 ммоль) в дихлорметане (15 мл) по каплям добавляли диизобутилгидрид алюминия (1,5 М в толуоле, 10,91 мл, 16,37 ммоль) при 0°C в атмосфере азота; реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили водой (1 мл), 15% гидроксидом натрия (0,5 мл) и водой (1 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (440 мг, 44%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 4: трет-бутил (5-бром-2-формилтиофен-3-ил)карбамат

Смесь трет-бутил (5-бром-2-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)карбамата (440 мг, 1,43 ммоль) и диоксида марганца (1,24 г, 14,26 ммоль) в хлороформе (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с

получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (318 мг, 73%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,82 (с, 1H), 9,51 (с 1H), 8,02 (с 1H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 5: Метил 2-((5-бром-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-2-ил)(гидрокси)метил)бутаноат

К раствору диизопропиламина (256 мг, 2,53 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексане, 0,98 мл, 2,451 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем по каплям добавляли метилбутират (250 мг, 2,45 ммоль) при -78°C ; смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительного 1 часа. Затем по каплям добавляли трет-бутил (5-бром-2-формилтиофен-3-ил)карбамат (250 мг, 0,82 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,5 мл) при -78°C . Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 30 мин; затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония при 0°C , экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×10 мл) и соевым раствором (2×10 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (318 мг, неочищенное). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ $m/z=430,0$; получено 429,9.

*Стадия 6: 2-Бром-6-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-5(4H)-он*

Смесь метил 2-((5-бром-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-2-ил)(гидрокси)метил)бутаноата (268 мг, 0,66 ммоль) в диоксане (10 мл) обрабатывали хлоридом водорода (4 М в диоксане, 0,2 мл, 0,8 ммоль); реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (102 мг, 60%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNOS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $m/z=258,0$; получено 257,9.

*Стадия 7: 6-этил-5-оксо-4,5-дигидроттиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбальдегид*

К смеси 2-бром-6-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-5(4H)-она (48 мг, 0,19 ммоль) добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М в гексане, 0,22 мл, 0,56 ммоль) при -78°C в атмосфере азота; реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли *N,N*-диметилформамид (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонок, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 95% в течение 40 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (16 мг, 55%). ЖХМС рассчитано для

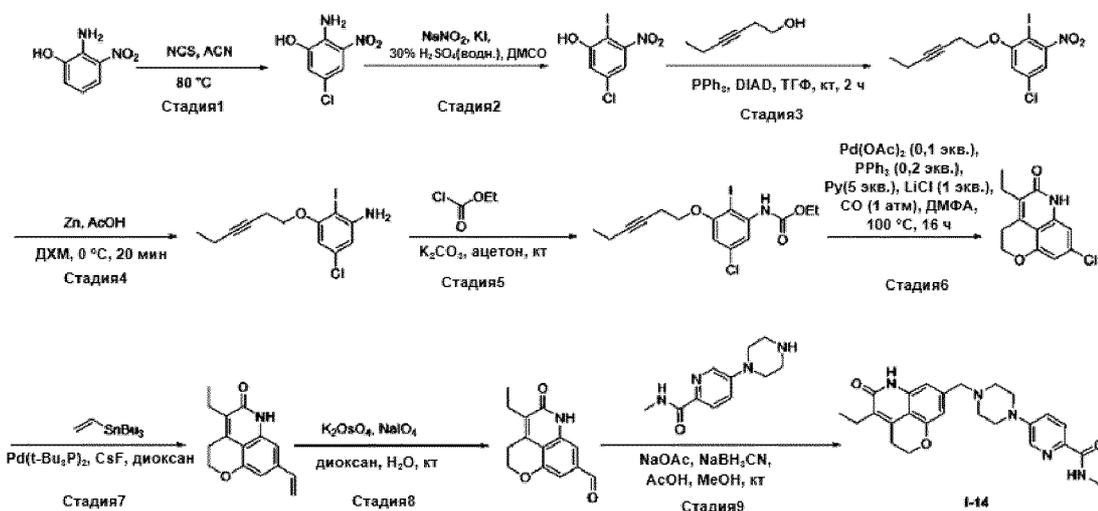
$C_{10}H_{10}NO_2S$ (M+H)⁺ m/z=208,0; получено 208,0.

Стадия 8: 5-(4-((6-этил-5-оксо-4,5-дигидропиено[3,2-*b*]пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилтиколинамид (I-13)

Смесь 6-этил-5-оксо-4,5-дигидропиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбальдегида (16 мг, 0,077 ммоль), ацетата калия (25 мг, 0,26 ммоль) и *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамида дигидрохлорида (23 мг, 0,077 ммоль, 1 экв.) в этаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли уксусную кислоту (0,1 мл, 1,75 ммоль) и цианоборгидрид натрия (10 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов; а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: метанол; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 41% В до 70% В в течение 8 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,3 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{26}N_5O_2S$ (M+H)⁺ m/z=412,2; получено 412,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,01 (с, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 8,26 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,82 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,39 (дд, *J*=8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,35-3,32 (м, 4H), 2,78 (д, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,61-2,59 (м, 4H), 2,45 (к, *J*=7,6 Гц, 2H), 1,12 (т, *J*=7,6 Гц, 3H).

Пример 14: 5-(4-((4-этил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирано[4,3,2-*de*]хинолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*-метилпииколинамид (I-14)

Схема 14



Стадия 1: 2-Амино-5-хлор-3-нитрофенол

Раствор 2-амино-3-нитрофенола (3 г, 19,4 ммоль) и *N*-хлорсукцинимид (3,12 г, 23,3 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом (3×100 мл), промывали водой (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле,

элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,4 г, 92%). ЖХМС рассчитано для $C_6H_6ClN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=189,0; получено 188,9; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 7,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,86 (д, J=2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: 5-Хлор-2-иод-3-нитрофенол

Раствор 2-амино-5-хлор-3-нитрофенола (3 г, 15,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) и серной кислоте (30% в воде) (50 мл) нагревали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до 0°C к указанной смеси по каплям добавляли нитрит натрия (1,6 г, 23,2 ммоль) в воде (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительного 1 ч; затем по каплям добавляли иодид калия (6,4 г, 38,5 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов; а затем нейтрализовали бисульфитом натрия, экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обратной флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% гидроксида аммония), градиент от 10% до 50% в течение 50 мин). Собранные фракции концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (2 г, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H).

Стадия 3: 5-Хлор-1-(гекс-3-ин-1-илокси)-2-иод-3-нитробензол

К раствору трифенилфосфина (1,27 г, 4,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,97 г, 4,76 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре, пока она не приобретала молочный цвет, затем добавляли 5-хлор-2-иод-3-нитрофенол (1 г, 3,2 ммоль) и 3-гексин-1-ол (0,38 г, 3,8 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов; затем гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (400 мг, 33%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}ClINO_3$ (M+H)⁺ m/z=380,0; получено 379,8. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,81-2,73 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Стадия 4: 5-Хлор-3-(гекс-3-ин-1-илокси)-2-иоданилин

К смеси 5-хлор-1-(гекс-3-ин-1-илокси)-2-иод-3-нитробензола (500 мг, 1,3 ммоль) и цинка (861,2 мг, 13,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли уксусную кислоту (791,0 мг, 13,0 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 мин; затем фильтровали, фильтрационный осадок промывали этилацетатом (3×20 мл). Фильтрат нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (3×30

мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×30 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта (460 мг, неочищенный). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{14}ClNO$ (M+H)⁺ m/z=350,0; получено 350,0.

Стадия 5: этил (5-хлор-3-(гекс-3-ин-1-илокси)-2-иодфенил)карбамат

К смеси 5-хлор-3-(гекс-3-ин-1-илокси)-2-иоданилина (460 мг, 1,3 ммоль) и карбоната калия (909 мг, 6,6 ммоль) в ацетоне (10 мл) по каплям добавляли этилхлорформиат (5,0 г, 46,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней; затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (300 мг, 54%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{18}ClNO_3$ (M+H)⁺ m/z=422,0; получено 421,8; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,25 (к, J=7,2 Гц, 2H), 4,09 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,72-2,66 (м, 2H), 2,21-2,13 (м, 2H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия 6: 8-Хлор-4-этил-2,3-дигидропирано[4,3,2-де]хинолин-5(6H)-он

Смесь этил (5-хлор-3-(гекс-3-ин-1-илокси)-2-иодфенил)карбамата (310 мг, 0,7 ммоль), трифенилфосфана (39 мг, 0,15 ммоль), ацетата палладия (16 мг, 0,07 ммоль), хлорида лития (31 мг, 0,7 ммоль) и пиридина (291 мг, 3,7 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) барботировали монооксидом углерода в течение 2 мин; затем нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 10 мл 1 М гидроксида натрия в воде при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили и фильтровали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (150 мг, 82%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{13}ClNO_2$ (M+H)⁺ m/z=250,1; получено 250,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 6,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,31 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,54 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,01 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия 7: 4-этил-8-винил-2,3-дигидропирано[4,3,2-де]хинолин-5(6H)-он

Смесь 8-хлор-4-этил-2,3-дигидропирано[4,3,2-де]хинолин-5(6H)-она (140 мг, 0,56 ммоль), трибутил(этенил)станнана (267 мг, 0,8 ммоль), фторида цезия (187 мг, 1,2 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (29 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали; фильтрационный осадок промывали

этилацетатом (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (65 мг, 48%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{16}NO_2$ (M+H)⁺ m/z=242,1; получено 242,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,69 (с, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,70 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,86 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,40 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,39 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,09 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,70 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия 8: 4-этил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирано[4,3,2-де]хинолин-8-карбальдегид

К смеси 4-этил-8-винил-2,3-дигидропирано[4,3,2-де]хинолин-5(6H)-она (60 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли перйодат натрия (213 мг, 1,0 ммоль) и дигидрат осмата(VI) калия (18 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; а затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (40 мг, 66%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{14}NO_3$ (M+H)⁺ m/z=244,1; получено 244,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,36 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 7,38 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,41 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,75 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,6 Гц, 3H).

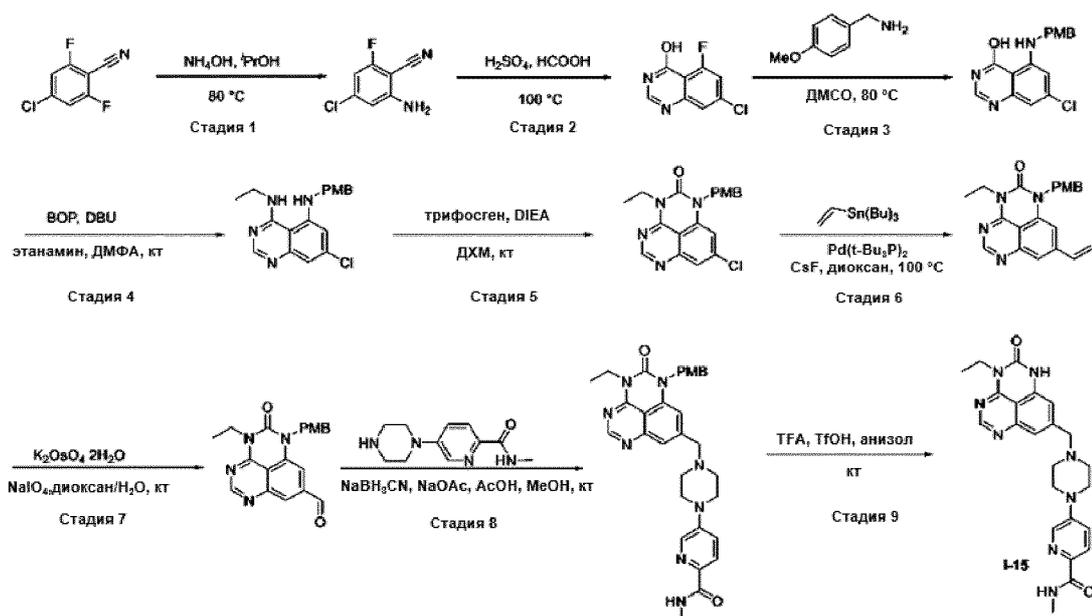
Стадия 9: 5-(4-((4-этил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирано[4,3,2-де]хинолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиколинамид (I-14)

Смесь 4-этил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирано[4,3,2-де]хинолин-8-карбальдегида (35 мг, 0,14 ммоль), ацетата натрия (47,2 мг, 0,58 ммоль) и дигидрохлорида N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (44 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин; затем добавляли уксусную кислоту (26 мг, 0,42 ммоль) и цианоборгидрид натрия (18 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 2 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 35% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (9,9 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}N_5O_3$ (M+H)⁺ m/z=448,2; получено 448,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,91 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,48-8,42 (м, 1H), 8,33 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,33 (т, J=5,6 Гц, 2H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,26-3,10 (м, 4H), 3,04 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,79 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,55 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,03 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 15: 5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-

8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-15)

Схема 15



Стадия 1: 2-Амино-4-хлор-6-фторбензонитрил

Смесь 4-хлор-2,6-дифторбензонитрила (2 г, 11,5 ммоль) и водного аммиака (28%, 11,22 мл) в изопропанол (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду (300 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией, промывали толуолом (2×50 мл) и сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,2 г). ЖХМС рассчитано для $C_7H_5ClFN_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=171,0$; получено 171,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,57-6,56 (м, 1H), 6,55-6,52 (м, 1H), 4,65 (с, 2H).

Стадия 2: 7-Хлор-5-фторхиназолин-4-ол

Смесь 2-амино-4-хлор-6-фторбензонитрила (2 г, 11,7 ммоль) в муравьиной кислоте (40 мл) и серной кислоте (98%, 3,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до 0°C смесь разбавляли водой (80 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали. Твердое вещество последовательно промывали водой/изопропанолом (16 мл, 1/1), изопропанолом/2-метокси-2-метилпропаном (16 мл, 1/1), затем 2-метокси-2-метилпропаном (16 мл). Твердое вещество сушили на воздухе в течение 10 минут, затем сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,4 г, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,56-7,55 (м, 1H), 7,49 (дд, $J=10,8, 2,0$ Гц, 1H).

Стадия 3: 7-Хлор-5-[(4-метоксифенил)метил]амино}хиназолин-4-ол

Смесь 7-хлор-5-фторхиназолин-4-ола (1,2 г, 6,04 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (4,14 г, 30,22 ммоль) в диметилсульфоксиде (18 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (50 мл), этилацетатом (200 мл) и разделяли две фазы. Водную

фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические фазы объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1 г, 52%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{15}ClN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z=316,1; получено 316,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,17 (с, 1H), 9,09 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H).

Стадия 4: 7-Хлор-N⁴-этил-N⁵-(4-метоксибензил)хиназолин-4,5-диамин

К смеси 7-хлор-5-[[4-метоксифенил)метил]амино}хиназолин-4-ола (800 мг, 2,5 ммоль) в *N, N*-диметилформаиде (5 мл) добавляли гексафторфосфат 1*H*-бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (3362 мг, 7,6 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1273 мг, 8,36 ммоль); и смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли этиламин (571 мг, 12,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 18 часов; а затем очищали непосредственно обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка, силикагель С18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 10% до 60% в течение 22 мин). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (240 мг, 28%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{20}ClN_4O$ (M+H)⁺ m/z=343,1; получено 343,0.

*Стадия 5: 8-Хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3*H*)-он*

К смеси 7-хлор-N⁴-этил-N⁵-(4-метоксибензил)хиназолин-4,5-диамина (200 мг, 0,58 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина (754 мг, 5,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифосген (173 мг, 0,58 ммоль) при 0°C. Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов; затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (120 мг, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{18}ClN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=369,1; получено 369,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (с, 1H), 7,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 6,90-6,87 (м, 2H), 6,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H).

*Стадия 6: 3-этил-1-(4-метоксибензил)-8-винил-1*H*-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3*H*)-он*

Смесь 8-хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3*H*)-она (110 мг, 0,3 ммоль), трибутил(винил)станнана (142 мг, 0,45 ммоль), фторида цезия (100 мг, 0,66 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (15 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После

охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (80 мг, 74%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=361,2; получено 361,0.

Стадия 7: 3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегид

Смесь 3-этил-1-(4-метоксибензил)-8-винил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (70 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) обрабатывали дигидратом осмата(VI) калия (14 мг, 0,04 ммоль) и метапериодатом натрия (166 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 8 часов; а затем разбавляли этилацетатом (50 мл). Органические слои промывали водой (2×20 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (40 мг, 57%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=363,1; получено 363,0.

Стадия 8: 5-(4-((3-Этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид

Смесь 3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (35 мг, 0,1 ммоль), N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (28 мг, 0,1 ммоль), ацетата натрия (47 мг, 0,49 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч; затем добавляли цианоборгидрид натрия (12 мг, 0,19 ммоль) и уксусную кислоту (12 мг, 0,19 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительного 1 часа, затем сконцентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (40 мг, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{35}N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=567,3; получено 567,2.

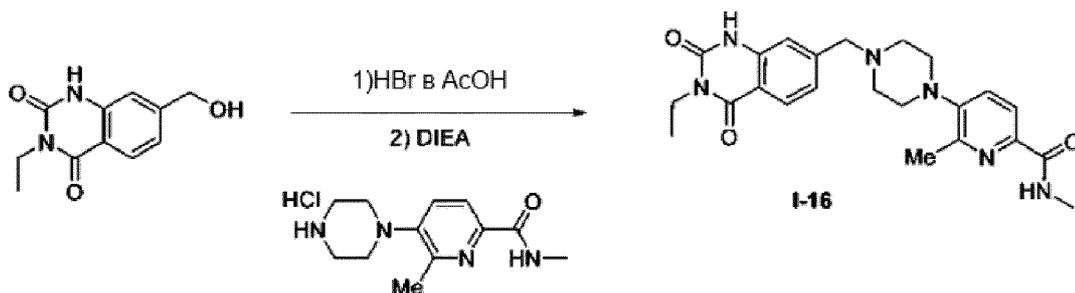
Стадия 9: 5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-15)

Смесь 5-(4-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида (40 мг, 0,07 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (5 мл) обрабатывали трифторметансульфоновой кислотой (0,5 мл) и анизолом (0,3 мл) при комнатной температуре; реакцию перемешивали при той же температуре в течение 18 часов; а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 29% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и

лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5,5 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{27}N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=447,2; получено 447,1; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,76 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,46-8,42 (м, 1H), 8,34 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,89 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,15 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 4,10-4,03 (м, 2H), 3,51-3,16 (м, 6H), 2,79 (д, *J*=4,8 Гц, 3H), 1,23 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 16: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-16)

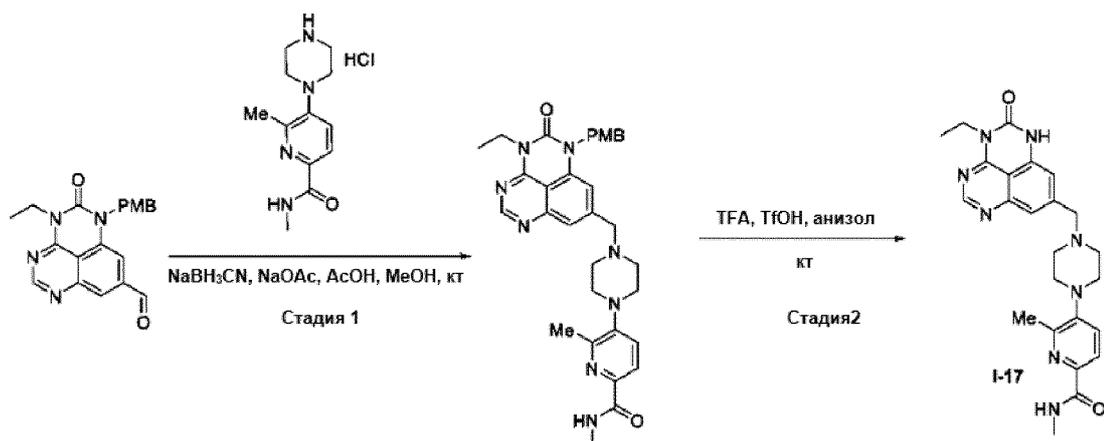
Схема 16



К 3-этил-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диону (см. пример 1, стадия 2, 97 мг, 0,44 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 3 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (3 мл) с последующим добавлением N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид гидрохлорида (130 мг, 0,48 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (359 мг, 2,8 ммоль). Затем полученную смесь нагревали при 70°C в течение дополнительных 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 35% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (78,2 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=437,2; получено 437,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,72 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 8,06 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,83 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,95 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,42-3,34 (м, 6H), 3,05-2,97 (м, 2H), 2,81 (д, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,16 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 17: 5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-17)

Схема 17



Стадия 1: 5-(4-((3-Этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилтиколинамид

Смесь 3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (пример 15, стадия 7, 40 мг, 0,1 ммоль), ацетата натрия (45 мг, 0,55 ммоль) и N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамида гидрохлорида (45 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли уксусную кислоту (20 мг, 0,33 ммоль) и цианоборгидрид натрия (14 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа, затем концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (30 мг, 47%). ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{37}N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=581,3; получено 581,4.

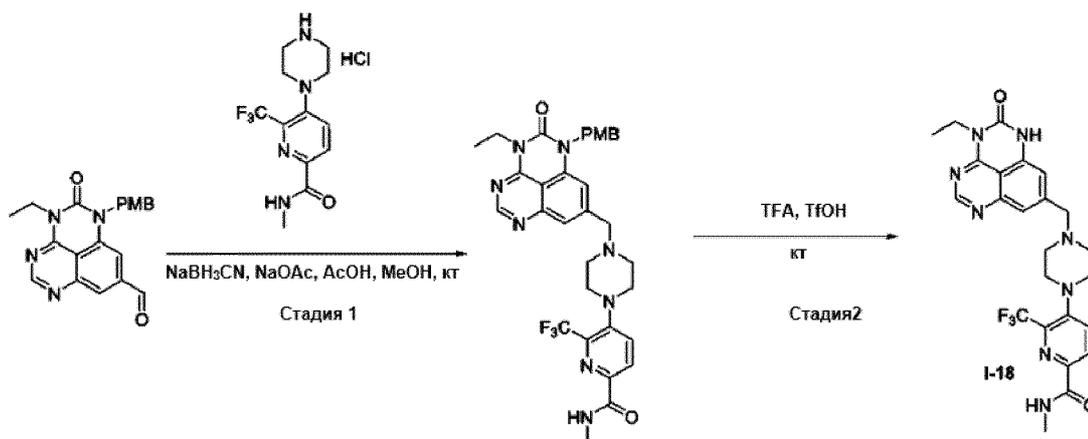
Стадия 2: 5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилтиколинамид (I-17)

Смесь 5-(4-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (30 мг, 0,05 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (3 мл) обрабатывали анизолом (0,6 мл) и трифторметансульфоновой кислотой (0,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 18 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 30*100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 48% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и концентрировали в вакууме. Остаток лиофилизировали водой (0,05% 2,2,2-трифторуксусная кислота) и ацетонитрилом с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{29}N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=461,2; получено 461,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,83 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,33 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,56-3,49 (м, 4H), 3,29-3,24 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 18: 5-(4-((3-Этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-

8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамид (I-18)

Схема 18



Стадия 1: 5-(4-((3-Этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамид

Смесь 3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (пример 15, стадия 7, 40 мг, 0,1 ммоль), ацетата натрия (45 мг, 0,55 ммоль) и N-метил-5-(пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида гидрохлорида (54 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли уксусную кислоту (20 мг, 0,33 ммоль) и цианоборгидрид натрия (14 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (18 мг, 26%). ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{34}F_3N_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=635,3; получено 635,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 8,43-8,39 (м, 1H), 8,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,89 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,25 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,90-2,88 (м, 4H), 2,83 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,45-2,42 (м, 4H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).

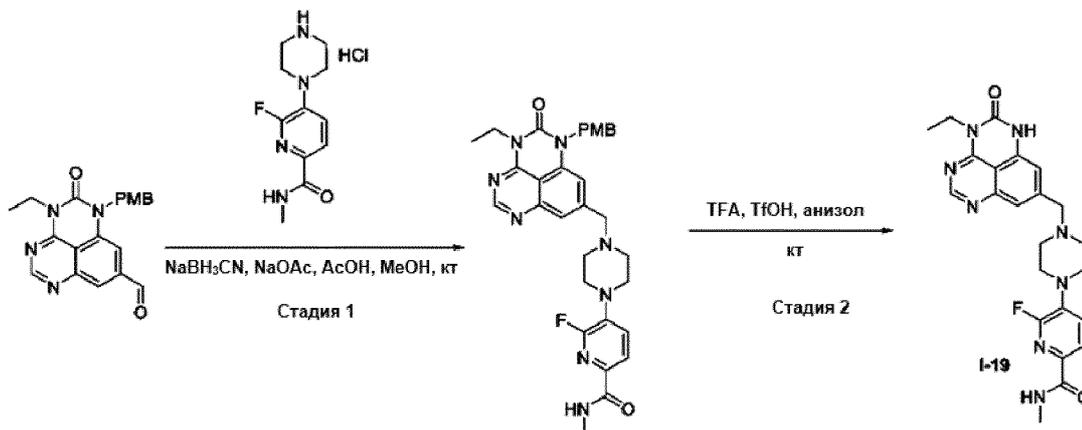
Стадия 2: 5-(4-((3-Этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамид (I-18)

К раствору 5-(4-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида (18 мг, 0,03 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (3 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонок: колонка Sunfire prep C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде

белого твердого вещества (6,0 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{26}F_3N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=515,2; получено 515,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,79 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,50-3,45 (м, 4H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 19: 5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамид (I-19)

Схема 19



Стадия 1: 5-(4-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамид

Смесь 3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (пример 15, стадия 7, 40 мг, 0,1 ммоль), ацетата натрия (45 мг, 0,55 ммоль) и 6-фтор-N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (45 мг, 0,16 ммоль) в метаноле (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли уксусную кислоту (20 мг, 0,33 ммоль) и цианоборгидрид натрия (14 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (30 мг, 46%). ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{34}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=585,3; получено 585,4.

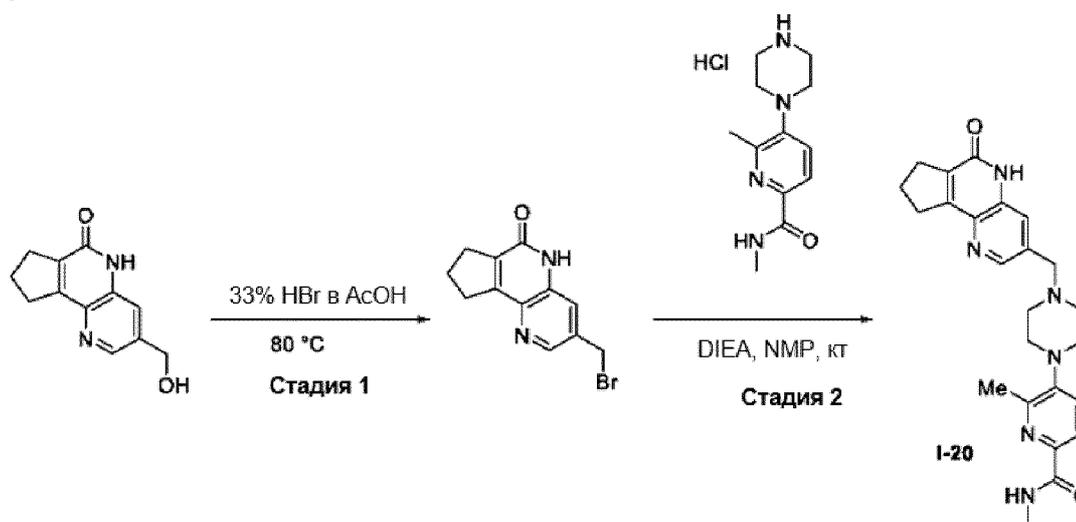
Стадия 2: 5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамид (I-19)

Смесь 5-(4-((3-этил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида (30 мг, 0,05 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (3 мл) обрабатывали анизолом (0,6 мл) и трифторметансульфоновой кислотой (0,6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 18 часов, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли дихлорметаном (20 мл). Значение pH доводили до pH 8 насыщенным бикарбонатом натрия. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане. Фракции концентрировали. Остаток лиофилизировали водой (0,05% 2,2,2-трифторуксусная кислота) и ацетонитрилом с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (10 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{26}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=465,2; получено 465,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,53 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,35 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,57-3,47 (м, 8H), 2,93 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 20: N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил) (I-20)

Схема 20



Стадия 1: 3-(бромметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-6-он

Смесь 3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-6-она (пример 6, стадия 4, 40 мг, 0,19 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (50 мг, неочищенное). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}BrN_2O$ (M+H)⁺ m/z=279,0; получено 279,0, 281,0.

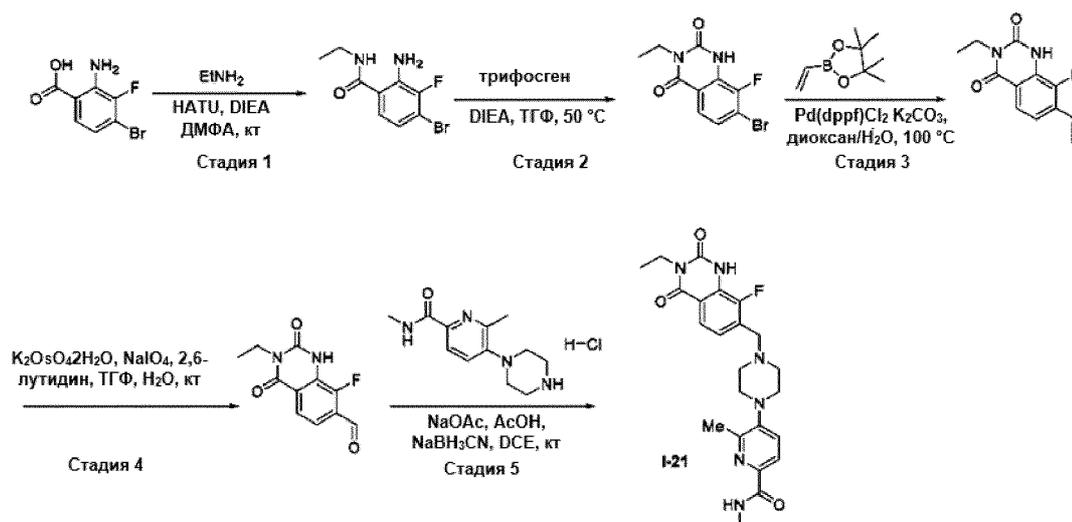
Стадия 2: N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил) (I-20)

Смесь 3-(бромметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-6-она (24 мг, 0,1 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (88 мг, 0,7 ммоль) и N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид гидрохлорида (23 мг, 0,1 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Неочищенный продукт очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05%

трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 25% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,8 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z=433,2; получено 433,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,06 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,59 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,49-8,44 (м, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,57 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,52-3,30 (м, 6H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,88-2,80 (м, 5H), 2,53 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H).

Пример 21: 5-(4-((3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-21)

Схема 21



Стадия 1: 2-Амино-4-бром-N-этил-3-фторбензамид

Смесь 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (5 г, 21,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) обрабатывали *N,N,N,N*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил) урония гексафторфосфатом (9,75 г, 25,64 ммоль) при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли этиламин (2 М в тетрагидрофуране, 16 мл, 32 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (5,52 г, 42,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (300 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,4 г, 61%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_{11}BrFN_2O$ (M+H)⁺ m/z=261,0; получено 261,0.

Стадия 2: 7-Бром-3-этил-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 2-амино-4-бром-*N*-этил-3-фторбензамида (2,7 г, 10,34 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) обрабатывали трифосгеном (3,07 г, 10,34 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амином (2,67 г, 20,68 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, а затем нагревали при 50 °С в

течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,6 г, 54%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_7BrFN_2O_2$ (M-H)⁻ $m/z=285,0$; получено 285,1; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,75 (с, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 3,92 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,15 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

Стадия 3: 3-Этил-8-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-3-этил-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (1,9 г, 6,62 ммоль), 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,53 г, 9,93 ммоль, 1,5 экв.), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (0,54 г, 0,66 ммоль) и карбоната калия (1,83 г, 13,24 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1 г, 65%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{10}FN_2O_2$ (M-H)⁻ $m/z=233,1$; получено 232,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,76 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 6,92 (дд, $J=18,0, 11,2$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 5,61 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,14 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Стадия 4: 3-Этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

Смесь 3-этил-8-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (950 мг, 4,06 ммоль) и 2,6-лутидина (869 мг, 8,11 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) обрабатывали дигидратом осмата(VI) калия (299 мг, 0,81 ммоль) и метаперйодатом натрия (3,47 г, 16,22 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (50 мл). Органические слои промывали водой (2×20 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (800 мг, 84%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_8FN_2O_3$ (M-H)⁻ $m/z=235,1$; получено 235,0; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,87 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 3,95 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

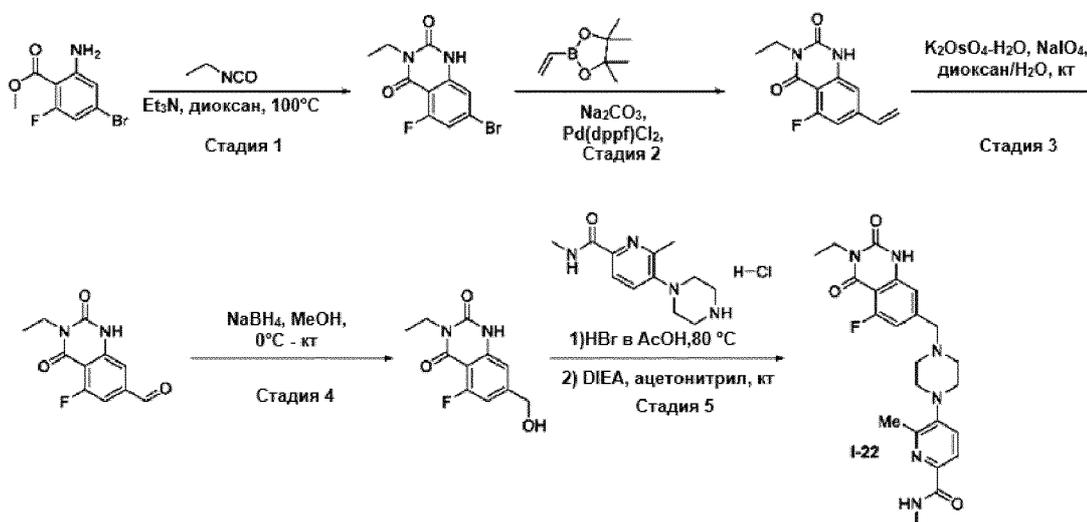
Стадия 5: 5-(4-((3-Этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-21)

Смесь 3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (26 мг, 0,11 ммоль), N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (30 мг, 0,11 ммоль) и ацетата натрия (45 мг, 0,56 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли цианоборгидрид натрия (14 мг, 0,22 ммоль) и уксусную кислоту (13 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов, которую затем

концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенной флэш-хроматографией (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 52% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и концентрировали в вакууме. Остаток лиофилизировали водой (0,05% 2,2,2-трифторуксусная кислота) и ацетонитрилом с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,3 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₈FN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=455,2; получено 455,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,81 (с, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 2H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,96 (к, J=6,8 Гц, 2H), 3,46-3,11 (м, 8H), 2,81 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,17 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 22: 5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-22)

Схема 22



Стадия 1: 7-Бром-3-этил-5-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси метил 2-амино-4-бром-6-фторбензоата (4,5 г, 18,14 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли изоцианатоэтан (3,87 г, 54,42 ммоль) и триэтиламин (9,18 г, 90,71 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в петролейном с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,0 г, 58%). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₉BrFN₂O₂ (M+H)⁺ m/z=287,0; получено 286,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,36 (с, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 4,13 (к, J=6,8 Гц, 2H), 1,31 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-Этил-5-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-3-этил-5-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (2,8 г, 9,75 ммоль), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,25 г, 14,63 ммоль), карбоната натрия (2,07 г, 19,51 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (0,79 г, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл)

перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (150 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (2,7 г, неочищенного). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=235,1; получено 235,1.

Стадия 3: 3-Этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

К раствору 3-этил-5-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (2,5 г, 10,67 ммоль) и метаперйодата натрия (6,85 г, 32,02 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) добавляли дигидрат осмата(VI) калия (0,79 г, 2,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов; а затем разбавляли этилацетатом (100 мл). Органические слои промывали водой (2×50 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 44%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_8FN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z=235,1; получено 234,8; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,11 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,48-7,44 (м, 2H), 4,23 (к, J=6,9 Гц, 2H), 1,42 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Стадия 4: 3-Этил-5-фтор-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси 3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (1 г, 4,23 ммоль) в метаноле (15 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (0,64 г, 16,94 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем гасили водой (5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде серого твердого вещества (872 мг, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{12}FN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=239,1; получено 239,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,52 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,85 (д, J=12,0 Гц, 1H), 5,51 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,53 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,88 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3H).

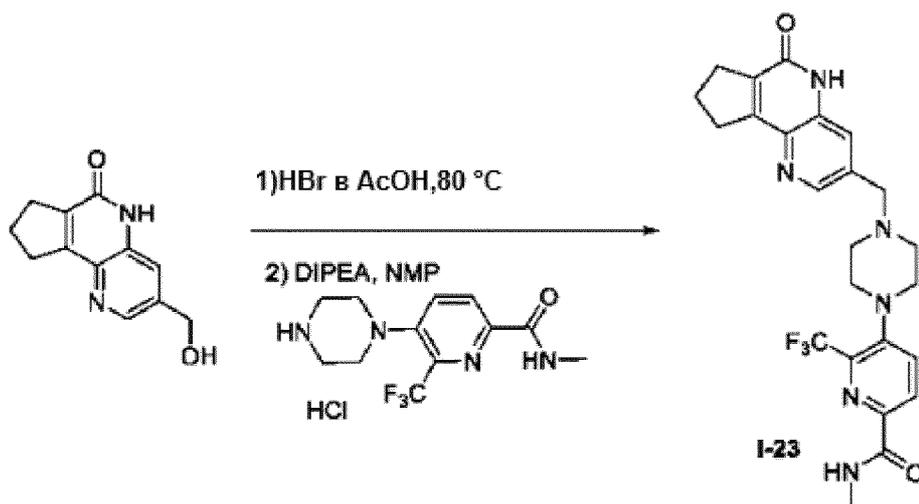
Стадия 5: 5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилтиколинамид (I-22)

Смесь 3-этил-5-фтор-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (300 мг, 1,26 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (10 мл) с последующим добавлением N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (358 мг, 1,32 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (1,3 г, 10,07 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане. Фракции концентрировали в вакууме. Остаток лиофилизировали водой (0,05% 2,2,2-трифторуксусная кислота) и ацетонитрилом с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (415,4 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}FN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=455,2; получено 455,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,89 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,04 (к, J=6,8 Гц, 2H), 3,49-3,41 (м, 4H), 3,28-3,23 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,27 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 23: N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-(трифтометил)пиколинамид (I-23)

Схема 23

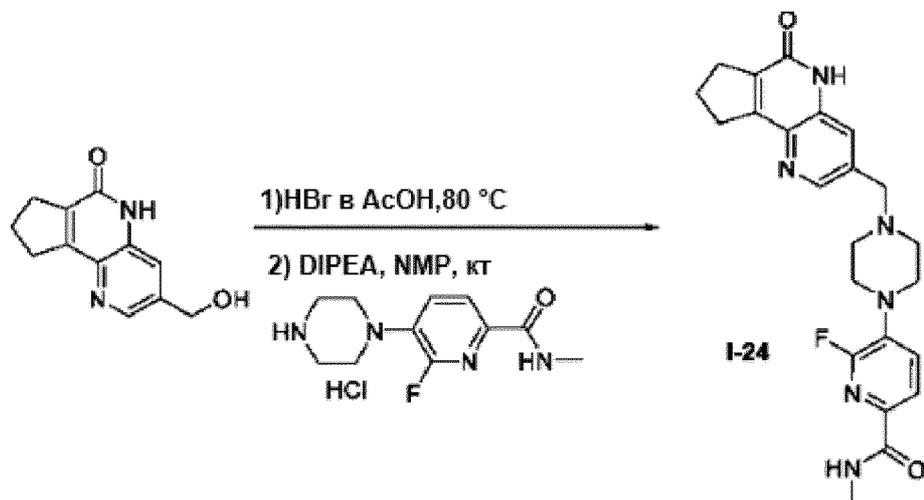


Смесь 3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-6-она (пример 6, стадия 4, 25 мг, 0,12 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (0,8 мл), затем добавляли гидрохлорид N-метил-5-(пиперазин-1-ил)-6-(трифтометил)пиколинамида (38 мг, 0,12 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (231 мг, 1,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 32% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (18,3 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{26}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺ m/z=487,2; получено 487,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,02 (с, 1H), 10,03 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,49-8,45 (м,

1H), 8,25 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,34-3,24 (м, 4H), 3,21-3,17 (м, 4H), 2,86-2,83 (м, 5H), 2,18-2,10 (м, 2H).

Пример 24: 6-фтор-N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-24)

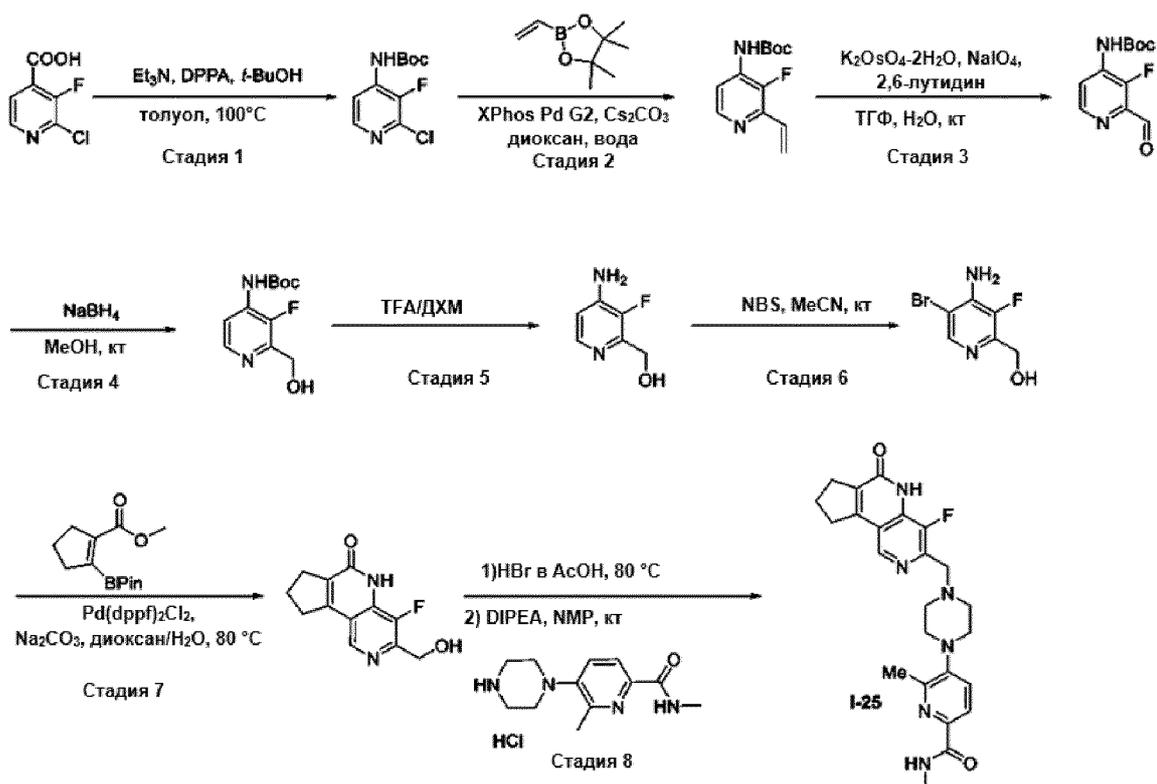
Схема 24



Смесь 3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-6-он (пример 6, стадия 4, 20 мг, 0,09 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (0,8 мл) с последующим добавлением 6-фтор-N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (25 мг, 0,09 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (185 мг, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка SunFire C18 OBD Prep, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 33% В в течение 8 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (20,9 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{26}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=437,2$; получено 437,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,63 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,53-3,48 (м, 8H), 3,34-3,31 (м, 2H), 2,99-2,96 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 2H).

Пример 25: 5-(4-((4-Фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-25)

Схема 25



Стадия 1: Трет-бутил (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)карбамат

Смесь 2-хлор-3-фторизоникотиновой кислоты (10 г, 56,97 ммоль) и триметиламина (23,76 мл, 170,9 ммоль) в сухом толуоле (70 мл) обрабатывали дифенилфосфорилизидом (23,52 г, 85,45 ммоль) при 0°C в течение 20 мин в атмосфере азота, после чего по каплям добавляли *t*-BuOH (70 мл) при той же температуре. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение дополнительных 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении; остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,9 г, 35%). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₁₃ClFN₂O₂ (M+H)⁺ m/z=247,1; найдено 247,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13-8,04 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил(3-фтор-2-винилпиридин-4-ил)карбамат

Смесь *трет*-бутил (2-хлор-3-фторпиридин-4-ил)карбамата (4,4 г, 17,8 ммоль), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,3 г, 21,4 ммоль), карбоната цезия (17,44 г, 53,51 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопорпил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II) (702 мг, 0,89 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (8 мл) нагревали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества

(3,3 г, 77%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{16}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=239,1; получено 239,1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,4, 5,4 Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,50 (дд, J=17,4, 1,8 Гц, 1H), 5,68 (дд, J=11,1, 1,8 Гц, 1H), 1,55 (с, 9H).

Стадия 3: Трет-бутил (3-фтор-2-формилтиридин-4-ил)карбамат

Смесь трет-бутил (3-фтор-2-винилпиридин-4-ил)карбамата (3,3 г, 13,85 ммоль), 2,6-лутидина (2,97 г, 27,70 ммоль) и дигидрата осмата(VI) калия (1,02 г, 2,77 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (30 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, после чего порциями добавляли периодат натрия (11,85 г, 55,40 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение дополнительных 3 часов смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,58 г, 47%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{14}FN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=241,1; найдено 241,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,15 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 1,56 (с, 9H).

Стадия 4: трет-бутил (3-фтор-2-(гидроксиметил)тиридин-4-ил)карбамат

Смесь трет-бутил (3-фтор-2-формилпиридин-4-ил)карбамата (1,58 г, 6,58 ммоль) порциями обрабатывали боргидридом натрия (373 мг, 9,9 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакцию гасили водой (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 15% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1 г, 63%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{16}FN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=243,1; получено 243,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,79 (д, J=2,0 Гц, 2H), 1,55 (с, 9H).

Стадия 5: (4-амино-3-фтортиридин-2-ил)метанол

Смесь трет-бутил (3-фтор-2-(гидроксиметил)пиридин-4-ил)карбамата (1 г, 4,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (4 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов смесь концентрировали в вакууме, разбавляли дихлорметаном (50 мл), нейтрализовали карбонатом натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (420 мг, 72%). ЖХМС рассчитано для $C_6H_8FN_2O$ (M+H)⁺ m/z=143,1; получено 143,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,83 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,73-6,70 (м, 1H), 4,64 (д, J=2,4 Гц, 2H).

Стадия 6: (4-амино-5-бром-3-фтортиридин-2-ил)метанол

Смесь (4-амино-3-фторпиридин-2-ил)метанола (350 мг, 2,46 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) обрабатывали 1-бромпирролидин-2,5-дионом (438 мг, 2,46 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 16 часов смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (370 мг, 68%). ЖХМС рассчитано для $C_6H_7BrFN_2O$ (M+H)⁺ m/z=221,0; найдено 220,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,10 (с, 1H), 4,63 (д, J=2,8 Гц, 2H).

Стадия 7: 4-фтор-3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-он

Смесь метил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксилата (200 мг, 0,79 ммоль), (4-амино-5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метанола (175 мг, 0,79 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (63 мг, 0,08 ммоль) и карбоната натрия (168 мг, 1,59 ммоль) в диоксане (5 мл) и добавленной воды (1 мл) перемешивали в течение 16 часов при 80°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 90% этилацетатом в дихлорметане (0~90%) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, 81%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{12}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=235,1; найдено 235,0.

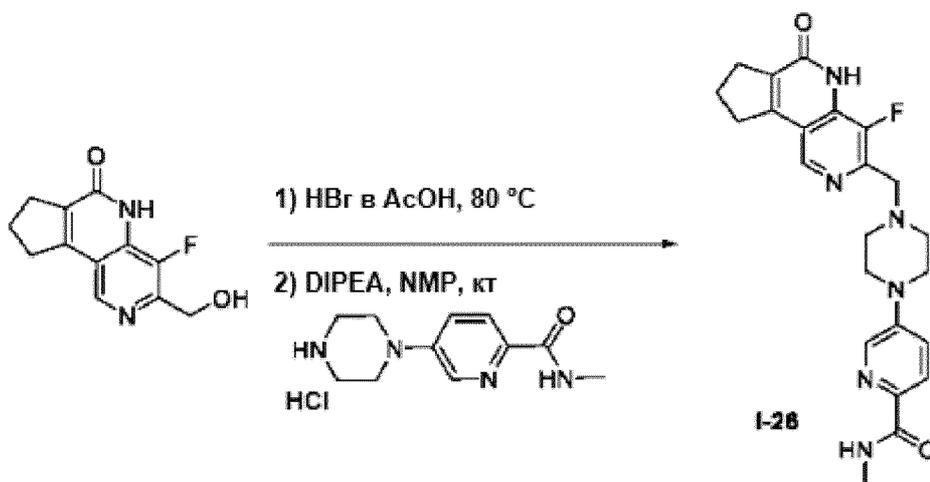
Стадия 8: 5-(4-((4-Фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-25)

Смесь 4-фтор-3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-она (50 мг, 0,21 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (0,8 мл) с последующим добавлением N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (58 мг, 0,21 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (552 мг, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка SunFire Prep C18 OBD 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (25,8 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{28}FN_6O_2$ (M+H)⁺ m/z =451,2; получено 451,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,47-8,43 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,54-3,51 (м, 4H), 3,23-3,19 (м, 6H), 2,83-2,79 (м, 5H), 2,52 (с, 3H), 2,20-2,13 (м, 2H).

Пример 26: 5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-

циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-26)

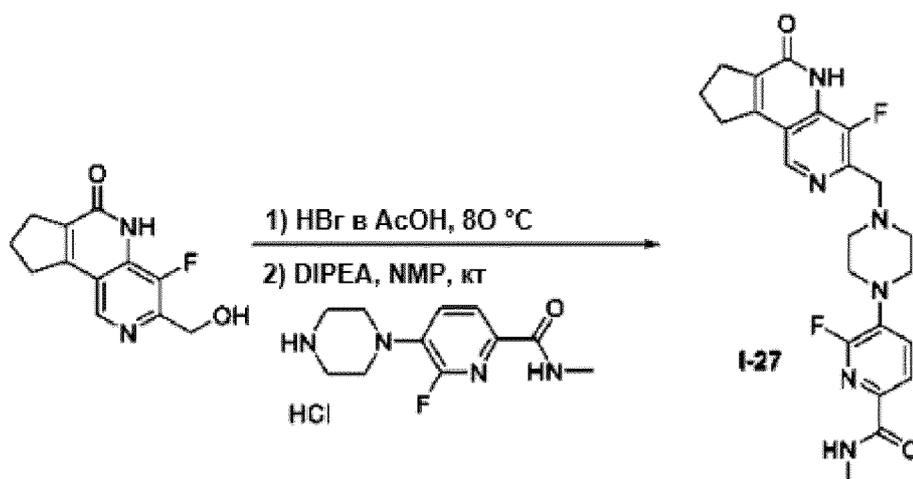
Схема 26



Смесь 4-фтор-3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-она (30 мг, 0,13 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (1 мл) с последующим добавлением *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида дигидрохлорида (37 мг, 0,13 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (335 мг, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 40% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,2 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₆FN₆O₂ (M+H)⁺ m/z=437,2; получено 437,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,75-3,69 (м, 4H), 3,66-3,61 (м, 4H), 3,29-3,25 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 5H), 2,32-2,24 (м, 2H).

Пример 27: 6-фтор-5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамид (I-27)

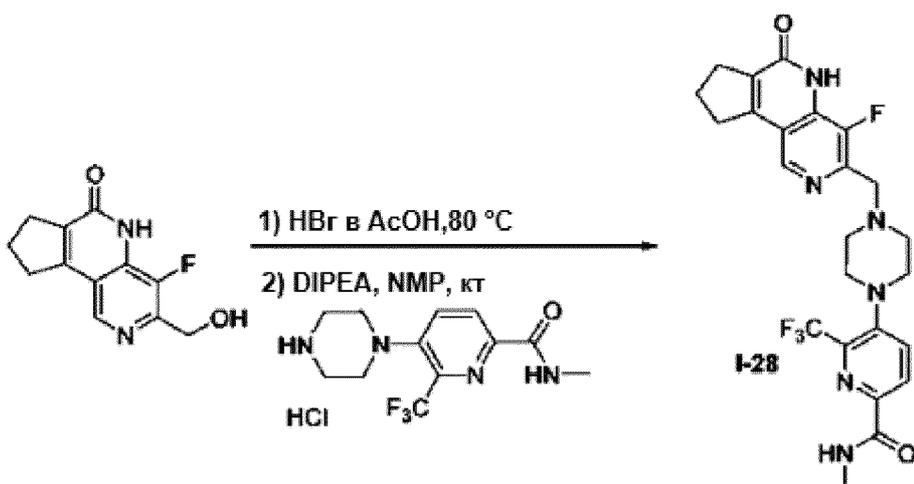
Схема 27



Смесь 4-фтор-3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-он (30 мг, 0,13 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (1 мл) с последующим добавлением 6-фтор-N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (35 мг, 0,13 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (335 мг, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 45% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,1 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₅F₂N₆O₂ (M+H)⁺ m/z=455,2; получено 455,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,75 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,64-3,56 (м, 8H), 3,31-3,27 (м, 2H), 2,98-2,94 (м, 5H), 2,36-2,28 (м, 2H).

Пример 28: 5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамид (I-28)

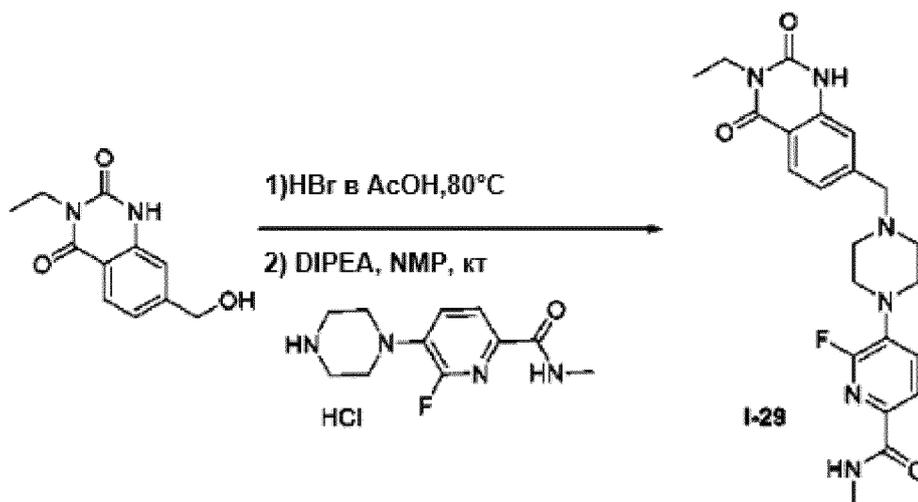
Схема 28



Смесь 4-фтор-3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-она (30 мг, 0,13 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (1 мл) с последующим добавлением *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида гидрохлорида (41 мг, 0,13 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина (335 мг, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 11% В до 30% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (18,3 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₅F₄N₆O₂ (M+H)⁺ m/z=505,2; получено 505,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,73 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,67-3,63 (м, 4H), 3,42-3,39 (м, 4H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 2H).

Пример 29: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-*N*-метилпиколинамид (I-29)

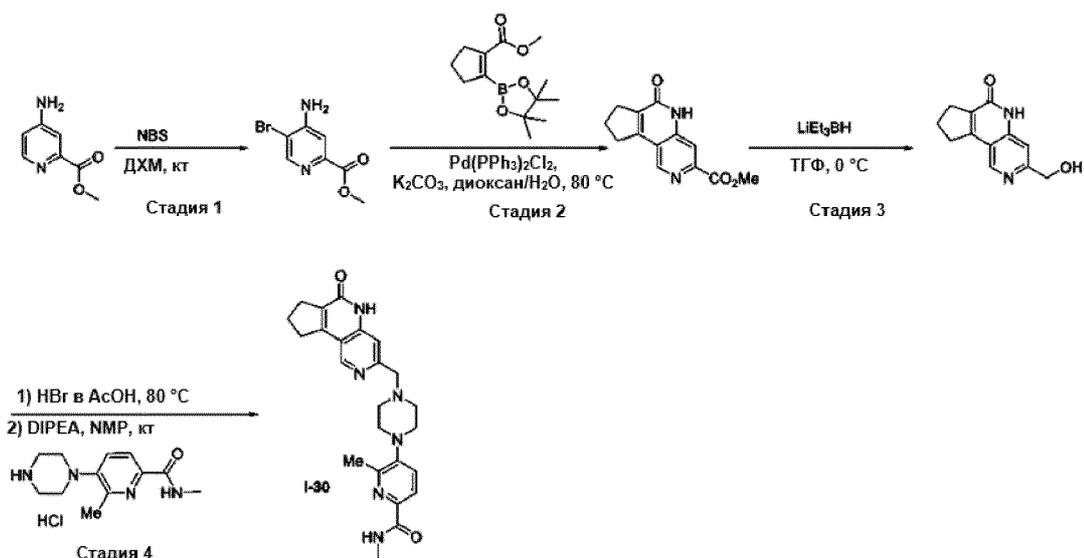
Схема 29



Смесь 3-этил-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (пример 1, стадия 2, 20 мг, 0,09 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (0,8 мл) с последующим добавлением 6-фтор-*N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (27 мг, 0,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (234 мг, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 29% В до 52% В в течение 9 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (24,7 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₂H₂₆FN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=441,2; получено 441,3; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,67 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,45-8,41 (м, 1H), 8,04-8,02 (м, 1H), 7,88 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,95 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,45-3,16 (м, 8H), 2,77 (д, *J*=4,8 Гц, 3H), 1,16 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

Пример 30: N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-30)

Схема 30



Стадия 1: Метил 4-амино-5-бромпиридинат

Смесь метил 4-аминопиридината (5 г, 32,86 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (80 мл) порциями обрабатывали 1-бромпириролин-2,5-дионом (5 г, 32,86 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3 × 100 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% дихлорметаном в метаноле с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,2 г, 42%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_8BrN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=231,0; получено 231,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,64 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).

Стадия 2: Метил 6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-карбоксилат

Смесь метил 2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-1-ен-1-карбоксилата (500 мг, 1,98 ммоль), метил 4-амино-5-бромпиридината (458 мг, 1,98 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (161 мг, 0,20 ммоль) и карбоната натрия (420 мг, 3,97 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме, а остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (колонка: силикагель С18; подвижная фаза: ацетонитрил в воде; элюирование: градиент от 5% до 50% в течение 30 мин; детектор: УФ 254 нм). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, 51%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{13}N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=245,1; получено 245,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,59 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,28-3,24 (м, 2H), 3,05-3,01 (м, 2H), 2,32-2,29 (м, 2H).

Стадия 3: 3-(Гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-он

Смесь метил 6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-

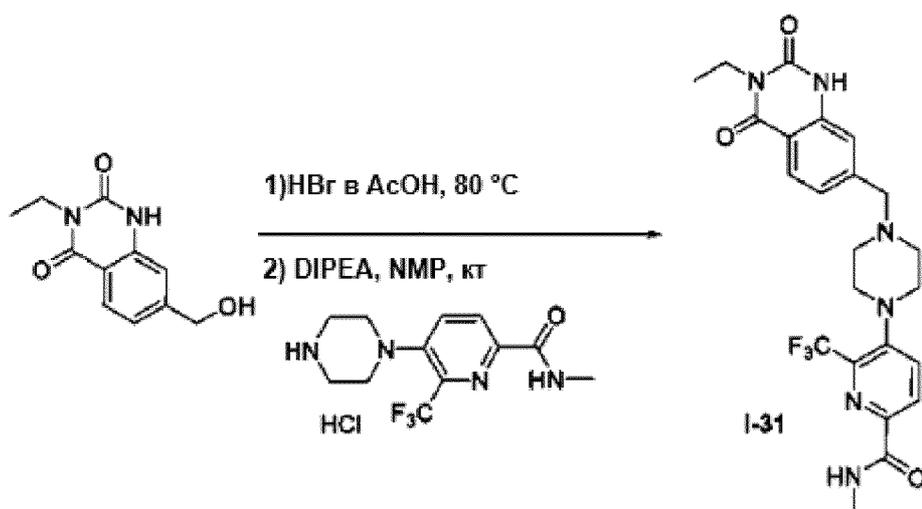
карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) обрабатывали по каплям триэтилгидроборатом лития (1 М в тетрагидрофуране, 1,64 мл, 1,64 ммоль) при 0°C под атмосферой азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 10% дихлорметаном в метаноле с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (77 мг, 86%). ЖХМС рассчитано для C₁₂H₁₃N₂O₂ (M+H)⁺ m/z =217,1; получено 217,0.

Стадия 4: N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид (I-30)

Смесь 3-(гидроксиметил)-5,7,8,9-тетрагидро-6H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-6-она (35 мг, 0,16 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (1 мл) с последующим добавлением N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (44 мг, 0,16 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (418 мг, 3,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 13% В до 25% В в течение 8 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (13,6 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺ m/z=433,2; получено 433,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,20 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,45-3,42 (м, 4H), 3,24-3,13 (м, 6H), 2,82-2,77 (м, 5H), 2,52 (с, 3H), 1,28-1,25 (м, 2H).

Пример 31: 5-(4-((3-Этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамид (I-31)

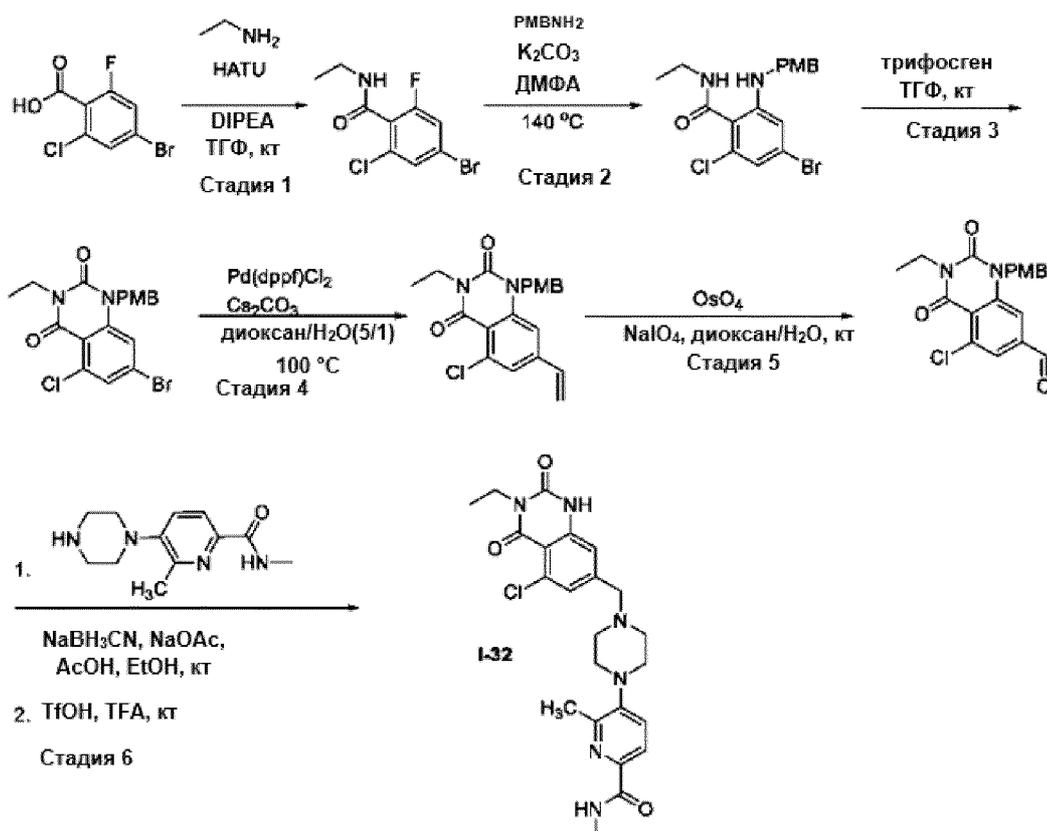
Схема 31



Смесь 3-этил-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (пример 1, стадия 2, 20 мг, 0,09 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали при 80 °C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (0,8 мл), затем добавляли гидрохлорид *N*-метил-5-(пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида (32 мг, 0,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (234 мг, 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторацетат), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 35% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта в виде белого твердого вещества (14,7 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₆F₃N₆O₃ (M+H)⁺ m/z=491,2; получено 491,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,08 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,48-3,43 (м, 4H), 3,34-3,31 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 32: 5-(4-((5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозаолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*,6-диметилпиколинамид (I-32)

Схема 32



Стадия 1: 4-бром-2-хлор-N-этил-6-фторбензамид

К смеси 4-бром-2-хлор-6-фторбензойной кислоты (2,0 г, 7,89 ммоль) в тетрагидрофуране (34 мл) добавляли 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (3,6 г, 9,47 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (2,75 мл, 15,78 ммоль) и 2 М раствор этиламина в ТГФ (5,92 мл, 11,84 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в гексанах с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,77 г, 80%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClFNO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=280,0$; получено 279,9.

Стадия 2: 4-бром-2-хлор-N-этил-6-((4-метоксибензил)амино)бензамид

Смесь 4-бром-2-хлор-*N*-этил-6-фторбензамида (1,77 г, 4,17 ммоль), карбоната калия (2,62 г, 18,93 ммоль), 4-метоксибензиламина (1,81 мл, 13,88 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) перемешивали при 140°C в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и промывали водой (4 x 50 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 0-30% этилацетатом в гексанах с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,37 г, 55%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrClN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=397,0$; получено 397,0.

Стадия 3: 7-бром-5-хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)хиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К раствору 4-бром-2-хлор-*N*-этил-6-((4-метоксибензил)амино)бензамида (1,37 г, 3,44 ммоль) в тетрагидрофуране (34 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (6,0 мл, 34,45 ммоль) и трифосген (1,52 г, 5,17 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония в воде (20 мл). Органические слои промывали солевым раствором (20 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 0%-30% этилацетатом в гексане с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,45 г, 32%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{17}BrClN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=423,0; получено 423,0.

Стадия 4: 5-хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-5-хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (370 мг, 0,87 ммоль), 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (200,59 мкл, 1,14 ммоль), карбоната цезия (853,6 мг, 2,62 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида с дихлорметаном (142,6 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (8,7 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (15 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 0-20% этилацетатом в гексане с получением желаемого продукта в виде желтого масла (68,3 мг, неочищенное). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{20}ClN_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=371,1; получено 371,1.

Стадия 5: 5-хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

К раствору 3-этил-5-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (68,3 мг, 0,18 ммоль) и метаперйодата натрия (157,6 мг, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл) и воде (0,3 мл) добавляли 4% раствор тетраоксида осмия в воде (233,8 мкл, 0,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем разбавляли этилацетатом (10 мл). Органические слои промывали водой (2×5 мл) и сушили безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в гексане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (12 мг, 18%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{18}ClN_2O_4$ (M+H)⁺ m/z=373,1; получено 373,1.

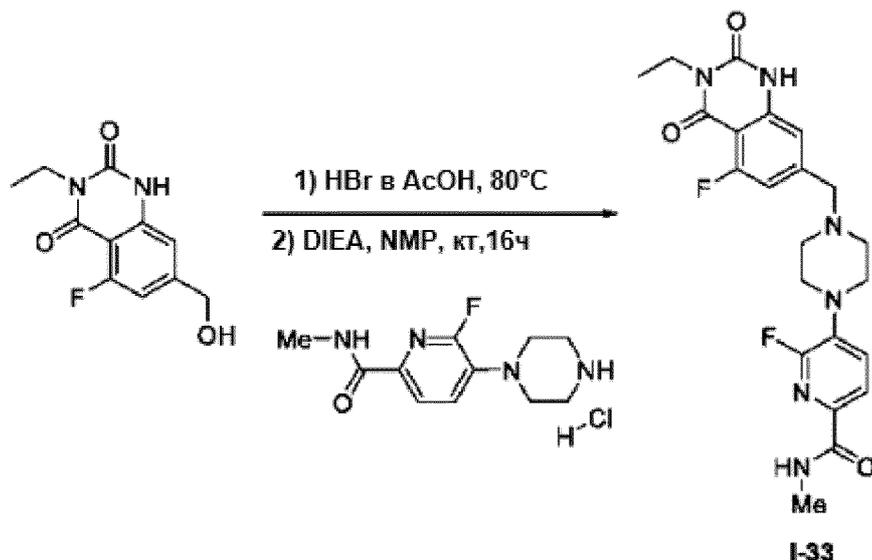
*Стадия 6: 5-(4-((5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*,6-диметилпиколинамид (I-32)*

К раствору 5-хлор-3-этил-1-(4-метоксибензил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (12 мг, 0,03 ммоль) в этаноле (0,4 мл) добавляли

цианоборгидрид натрия (5,6 мг, ммоль), ацетат натрия (6,8 мг), уксусную кислоту (5,6 мкл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; затем растворитель удаляли при пониженном давлении, а неочищенное вещество растворяли в смеси трифлатной кислоты (0,2 мл) и трифторуксусной кислоты (2,1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин); элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,0 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=471,1 ; получено 471,2.

Пример 33: 5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамид (I-33)

Схема 33

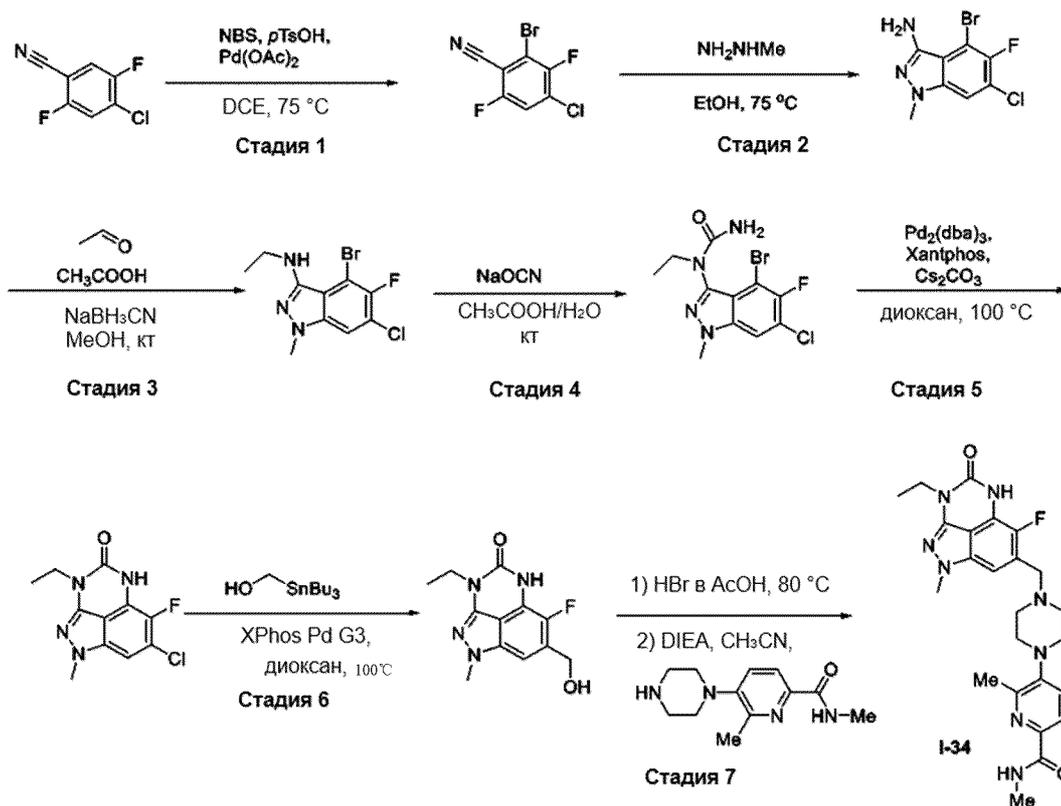


Смесь 3-этил-5-фтор-7-(гидроксиметил)хиназолин-2,4(1H,3H)-диона (пример 22, стадия 4, 100 мг, 0,42 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре; затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в 1-метилпирролидин-2-он (2 мл) с последующим добавлением 6-фтор-N-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорида (116 мг, 0,42 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (542 мг, 4,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 16% В до 30% В в течение 7 мин); элюированные фракции собирали

и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (93 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{25}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=459,2; получено 459,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,70-7,58 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,07 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,58-3,46 (с, 8H), 2,93 (с, 3H), 1,26 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 34: 5-(4-((3-Этил-6-фтор-1-метил-4-оксо-1,3,4,5-тетрагидропиразоло[3,4,5-де]хиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-34)

Схема 34



Стадия 1: 2-бром-4-хлор-3,6-дифторбензонитрил

Смесь 4-хлор-2,5-дифторбензонитрила (6 г, 34,57 ммоль), N-бромсукцинимид (6,77 г, 38,03 ммоль), ацетата палладия (II) (0,78 г, 3,46 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты (3,29 г, 17,29 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (60 мл) перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,2 г, 25%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (дд, J=7,8, 5,4 Гц, 1H).

Стадия 2: 4-бром-6-хлор-5-фтор-1-метил-1H-индазол-3-амин

Смесь 2-бром-4-хлор-3,6-дифторбензонитрила (2 г, 7,92 ммоль) и метилгидразина (40% в воде, 844 мг, 7,33 ммоль) в этаноле (8 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические

слои промывали соевым раствором (2×100 мл) and сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,8 г, 82%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_7BrClFN_3$ (M+H)⁺ m/z=277,9; получено 280,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

Стадия 3: 4-бром-6-хлор-N-этил-5-фтор-1-метил-1H-индазол-3-амин

Смесь 4-бром-6-хлор-5-фтор-1-метилиндазол-3-амина (1 г, 3,59 ммоль) и ацетальдегида (127 мг, 2,87 ммоль) в метаноле (3 мл) по каплям обрабатывали уксусной кислотой (103 мг, 1,72 ммоль) в течение 1 часа; затем добавляли цианоборгидрид натрия (108 мг, 1,72 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (300 мг, 27%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{11}BrClFN_3$ (M+H)⁺ m/z=306,0; получено 306,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,42 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 4: 1-(4-бром-6-хлор-5-фтор-1-метил-1H-индазол-3-ил)-1-этилмочевина

Смесь 4-бром-6-хлор-N-этил-5-фтор-1-метилиндазол-3-амина (300 мг, 0,98 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) и воде (2 мл) обрабатывали цианатом натрия (191 мг, 2,94 ммоль) в течение 3 часов при комнатной температуре; а затем разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2×60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (200 мг, 58%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{12}BrClFN_4O$ (M+H)⁺ m/z=349,0; получено 349,0; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,33 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 5: 7-хлор-3-этил-6-фтор-1-метил-1,5-дигидротиазоло[3,4,5-де]хиназолин-4(3H)-он

Смесь 1-(4-бром-6-хлор-5-фтор-1-метилиндазол-3-ил)-1-этилмочевины (180 мг, 0,52 ммоль), карбоната цезия (335 мг, 1,03 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия (236 мг, 0,26 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (298 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (120 мг, 87%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}ClFN_4O$ (M+H)⁺ m/z=269,1; получено 269,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41 (с, 1H), 6,66 (д, J=3,6

Гц, 1H), 3,97 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 6: 3-этил-6-фтор-7-(гидроксиметил)-1-метил-1,5-дигидропиразоло[3,4,5-де]хиназолин-4(3H)-он

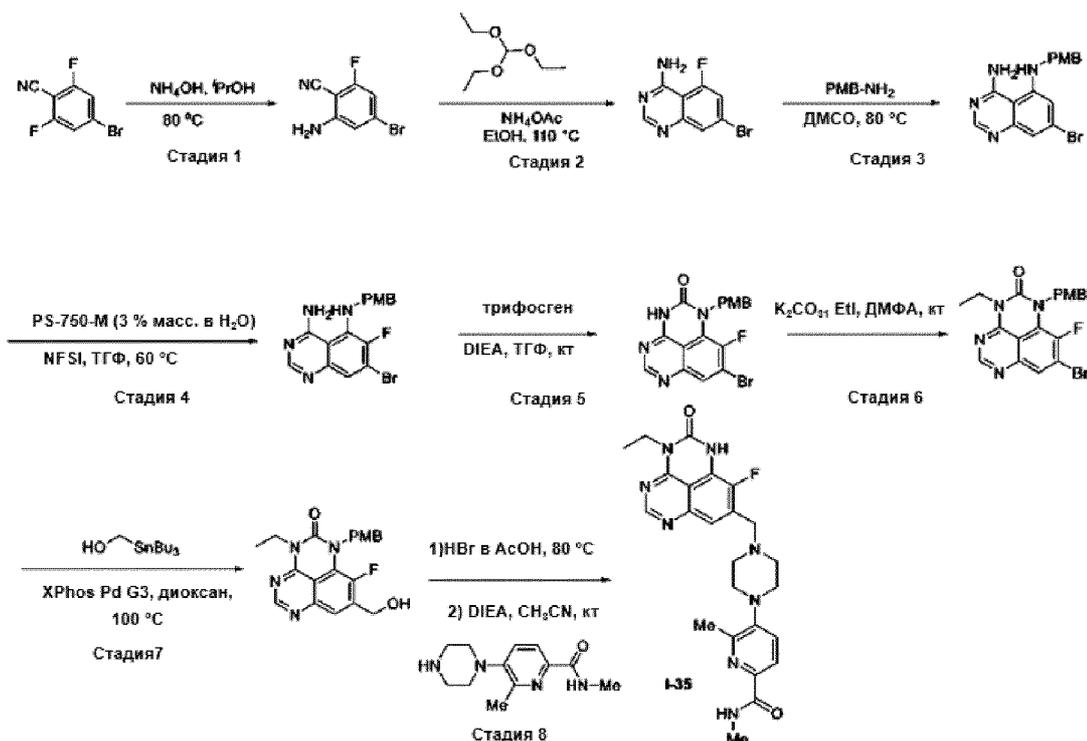
Смесь 7-хлор-3-этил-6-фтор-1-метил-1,5-дигидропиразоло[3,4,5-де]хиназолин-4(3H)-она (110 мг, 0,41 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (69 мг, 0,082 ммоль) и (трибутилстаннил)метанола (263 мг, 0,82 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (80 мг, 74%). ЖХМС рассчитано для C₁₂H₁₄FN₄O₂ (M+H)⁺ m/z=265,1; получено 265,2;

Стадия 7: 5-(4-((3-этил-6-фтор-1-метил-4-оксо-1,3,4,5-тетрагидропиразоло[3,4,5-де]хиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-34)

Смесь 3-этил-6-фтор-7-(гидроксиметил)-1-метил-1,5-дигидропиразоло[3,4,5-де]хиназолин-4(3H)-она (80 мг, 0,3 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (10 мл) с последующим добавлением N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид (81,6 мг, 0,35 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (783 мг, 6,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане. После концентрирования остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: (колонокка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторацетат), градиент от 5% до 50% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (84 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₃₀FN₈O₂ (M+H)⁺ m/z=481,2; получено 481,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,93 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,76-3,59 (м, 2H), 3,58-3,37 (м, 4H), 3,25-3,05 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 35: 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-35)

Схема 35



Стадия 1: 2-амино-4-бром-6-фторбензонитрил

Смесь 4-бром-2,6-дифторбензонитрила (10 г, 45,87 ммоль) и гидроксида аммония (16,08 г, 458,7 ммоль) в пропан-2-оле (25 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (500 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (2×100 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (5,8 г, 59%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_3BrFN_2$ (M-H)⁻ m/z=213,0; найдено 212,9.

Стадия 2: 7-бром-5-фторхиназолин-4-амин

Смесь 2-амино-4-бром-6-фторбензонитрила (3,9 г, 18,14 ммоль), ацетата аммония (21 г, 272,1 ммоль) и триэтил ортоформиата (40,32 г, 272,1 ммоль) в этаноле (40 мл) перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (3,3 г, 75%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_6BrFN_3$ (M+H)⁺ m/z=242,0; найдено 242,0.

Стадия 3: 7-бром-N⁵-(4-метоксибензил)хиназолин-4,5-диамин

Смесь 7-бром-5-фторхиназолин-4-амина (1 г, 4,13 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (763,2 мг, 6,2 ммоль) в диметил сульфоксиде (10 мл) перемешивали в течение 5 часов при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле,

элюировали 80% этилацетатом в дихлорметане с получением желтого твердого вещества (1 г, 67%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{16}BrN_4O$ (M+H)⁺ m/z=359,1; найдено 359,0.

Стадия 4: 7-бром-6-фтор-N⁵-(4-метоксибензил)хиназолин-4,5-диамин

Смесь 7-бром-N⁵-(4-метоксибензил)хиназолин-4,5-диамина (1 г, 2,78 ммоль) в PS-750-M (3% в воде, 12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин в атмосфере азота, затем порциями добавляли N-фторбензолсульфонимид (2,19 г, 6,96 ммоль) в ТГФ (12 мл) в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта (450 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{15}BrFN_4O$ (M+H)⁺ m/z=377,0; найдено 377,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (с, 1H), 7,91 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,96-6,88 (м, 2H), 4,10 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -130,20.

Стадия 5: 8-бром-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

Смесь 7-бром-6-фтор-N⁵-[(4-метоксифенил)метил]хиназолин-4,5-диамина (710 мг, 1,88 ммоль), трифосгена (1117 мг, 3,76 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (486,5 мг, 3,76 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота; а затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (водн.) при 0 °C. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×100 мл). Остаток очищали растиранием этилацетатом (100 мл). Полученный продукт представлял собой желтое твердое вещество (400 мг, 53%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{13}BrFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=403,0; найдено 403,1.

Стадия 6: 8-бром-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

Смесь 8-бром-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (170 мг, 0,42 ммоль) и карбоната калия (116,5 мг, 0,84 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) обрабатывали этилиодидом (131,5 мг, 0,84 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; а затем разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желтого твердого вещества (145 мг, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{17}BrFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=431,1; найдено 431,0.

Стадия 7: 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

Смесь 8-бром-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-

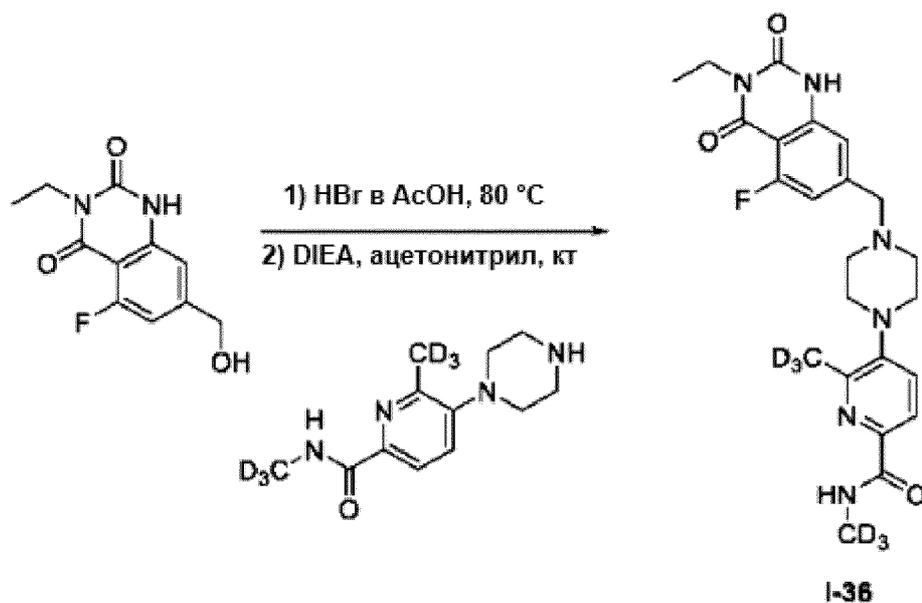
де]хиназолин-2(3H)-она (126 мг, 0,29 ммоль), XPhos Pd G3 (50 мг, 0,06 ммоль) и (трибутилстаннил)метанола (141 мг, 0,44 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта (80 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{20}FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=383,2; найдено 383,0.

Стадия 8: 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-тиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-35)

Смесь 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (80 мг, 0,21 ммоль) объединяли с бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 3 мл) при комнатной температуре. Затем реакцию смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (10 мл) с последующим добавлением N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамида (63 мг, 0,27 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (290 мг, 2,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане. После концентрирования остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 50% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм). Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (86 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{28}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=479,2; получено 479,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,66-3,56 (м, 4H), 3,34-3,24 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 36: 5-(4-((3-Этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-бис(метил-d3)пиколинамид (I-36)

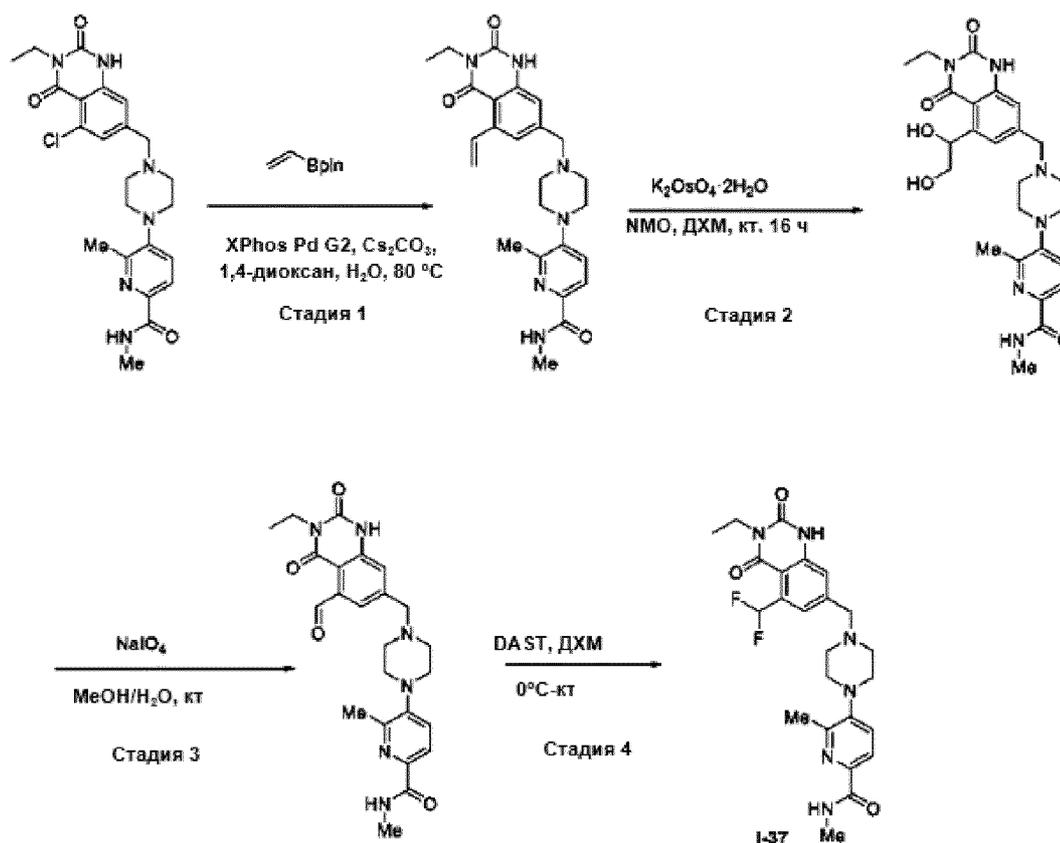
Схема 36



К 3-этил-5-фтор-7-(гидроксиметил)-1H-хиназолин-2,4-диону (пример 22, стадия 4: 106 мг, 0,45 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ацетонитрил (5 мл) с последующим добавлением N,6-бис(метил-d₃)-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (107 мг, 0,45 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 12% В до 35% В в течение 7 мин, детектор, УФ 254/220 нм). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (66 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₂D₆FN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=461,3; получено 461,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,05 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,62-3,46 (м, 4H), 3,30-3,17 (м, 4H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 37. 5-(4-((5-(Дифторметил)-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозаолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-37)

Схема 37



Стадия 1: 5-(4-((3-Этил-2,4-диоксо-5-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид

Смесь 5-{4-[(5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1H-хиназолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид (пример 32: 440 мг, 0,93 ммоль), 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (216 мг, 1,4 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладия(II) (73 мг, 0,09 ммоль) и карбоната цезия (609 мг, 1,87 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 6% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (350 мг, 81%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H)⁺ m/z=463,2; получено 463,2.

Стадия 2: 5-(4-((5-(1,2-дигидроксиэтил)-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид

Смесь 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-5-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид (150 мг, 0,32 ммоль) и дигидрата осмата(VI) калия (12 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и трет-бутаноле (1,5 мл) порциями обрабатывали 4-метилморфолина N-оксидом (228 мг, 0,97 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов; а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, 62%). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{33}N_6O_5$ (M+H)⁺ m/z=497,2; получено 497,3.

Стадия 3: 5-(4-((3-Этил-5-формил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

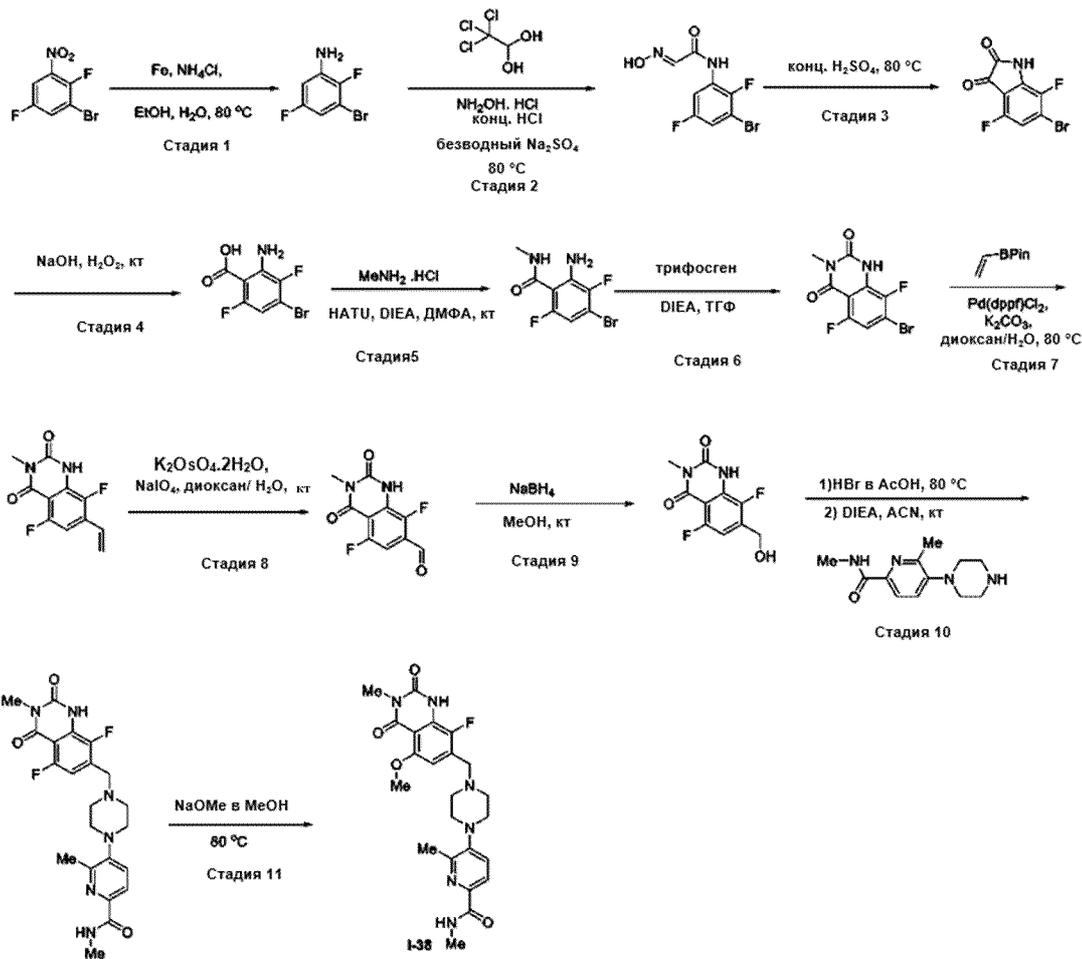
Смесь 5-(4-((5-(1,2-дигидроксиэтил)-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (100 мг, 0,2 ммоль) в метаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) порциями обрабатывали перйодатом натрия (64,6 мг, 0,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин; затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (80 мг, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{29}N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z=465,2; получено 465,3.

Стадия 4: 5-(4-((5-(Дифторметил)-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-37)

К смеси 5-(4-((3-этил-5-формил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (130 мг, 0,28 ммоль) в дихлорметане (5 мл, 78,6 ммоль) по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (226 мг, 1,4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили насыщенным хлоридом аммония (1 мл) при 0°C и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 25 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (85 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{29}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=487,2; получено 487,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07-7,87 (м, 2H), 7,78 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,61-3,45 (м, 4H), 3,35-3,17 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 38: 5-(4-((8-Фтор-5-метокси-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-38)

Схема 38



Стадия 1: 3-Бром-2,5-дифторанилин

Смесь 1-бром-2,5-дифтор-3-нитробензола (20 г, 84,0 ммоль), железа (23,5 г, 420,2 ммоль) и хлорида аммония (13,5 г, 252,1 ммоль) в этаноле (180 мл) и воде (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали; фильтрационный осадок промывали этанолом (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 15% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (16,5 г, 94%). ЖХМС рассчитано для $C_6H_5BrF_2N$ (M+H)⁺ m/z=208,0; получено 207,9. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,67-6,61 (м, 1H), 6,49-6,42 (м, 1H).

Стадия 2: (E)-N-(3-бром-2,5-дифторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид

К смеси 3-бром-2,5-дифторанилина (16,4 г, 78,8 ммоль), хлоралгидрата (19,6 г, 118,3 ммоль), гидроксиламина гидрохлорида (17,5 г, 252,3 ммоль), сульфата натрия (67,2 г, 473,1 ммоль) в воде (180 мл) добавляли соляную кислоту (6M, 4,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (3×100 мл) и сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (20 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_6BrF_2N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=279,0; получено 279,1.

Стадия 3: 6-Бром-4,7-дифториндолин-2,3-дион

Смесь (*E*)-*N*-(3-бром-2,5-дифторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамида (10 г, 35,8 ммоль) в концентрированной серной кислоте (100 мл) перемешивали в течение 3 часов при 80 °С. После охлаждения до 0 °С; смесь нейтрализовали до pH=7 20% водным раствором гидроксида натрия, а затем экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (8,3 г, 88%). ЖХМС рассчитано для C₈H₃BrF₂NO₂ (M+H)⁺ m/z=261,9; получено 261,8. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,09-7,05 (м, 1H).

Стадия 4: 2-Амино-4-бром-3,6-дифторбензойная кислота

Смесь 6-бром-4,7-дифториндолин-2,3-диона (5 г, 19,1 ммоль) и гидроксида натрия (7,1 г, 177,5 ммоль) в воде (50 мл) по каплям обрабатывали пероксидом водорода (30%, 3,38 г, 99,2 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; затем нейтрализовали до pH 7 с помощью конц. соляной кислоты. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 5% до 55% в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,2 г, 46%). ЖХМС рассчитано для C₇H₃BrF₂NO₂ (M-H)⁻ m/z=249,9; получено 249,8.

Стадия 5: 2-Амино-4-бром-3,6-дифтор-N-метилбензамид

Смесь 2-амино-4-бром-3,6-дифторбензойной кислоты (3 г, 11,9 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфата (5,43 г, 14,3 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем добавляли гидрохлорид метиламина (0,96 г, 14,3 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламин (4,61 г, 35,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов; затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,1 г, 67%). ЖХМС рассчитано для C₈H₈BrF₂N₂O (M+H)⁺ m/z=265,0; получено 265,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,66 (с, 1H), 6,53 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 2,97 (с, 3H).

Стадия 6: 7-Бром-5,8-дифтор-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 2-амино-4-бром-3,6-дифтор-*N*-метилбензамида (2 г, 7,5 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,95 г, 15,1 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) обрабатывали

трифосгеном (2,24 г, 7,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре; а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2 г, 91%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_4BrF_2N_2O_2$ (M-H)⁻ m/z=289,0; получено 289,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,89 (с, 1H), 7,48 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H).

Стадия 7: 5,8-Дифтор-3-метил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-5,8-дифтор-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (2,2 г, 7,5 ммоль), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,75 г, 11,3 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (0,62 г, 0,7 ммоль) и карбоната калия (2,1 г, 15,1 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) перемешивали в течение 4 часов при 80°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 60% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,4 г, 78%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_9F_2N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=239,1; получено 239,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,30 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=17,6, 11,2 Гц, 1H), 6,18 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,68 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H).

Стадия 8: 5,8-Дифтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

Смесь 5,8-дифтор-3-метил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (1,2 г, 5,0 ммоль) и дигидрата осмата(VI) калия (0,19 г, 0,5 ммоль), периодата натрия (2,16 г, 10,1 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,9 г, 74%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_5F_2N_2O_3$ (M-H)⁻ m/z=239,0; получено 238,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,00 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 7,23 (дд, J=12,0, 5,2 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H).

Стадия 9: 5,8-Дифтор-7-(гидроксиметил)-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 5,8-дифтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (850 мг, 3,54 ммоль) в метаноле (25 мл) порциями обрабатывали боргидридом натрия (268 мг, 7,1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин; затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (500 мг, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_9F_2N_2O_3$ (M+H)⁺ m/z=243,1; получено 243,0.

Стадия 10: 5-(4-((5,8-Дифтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

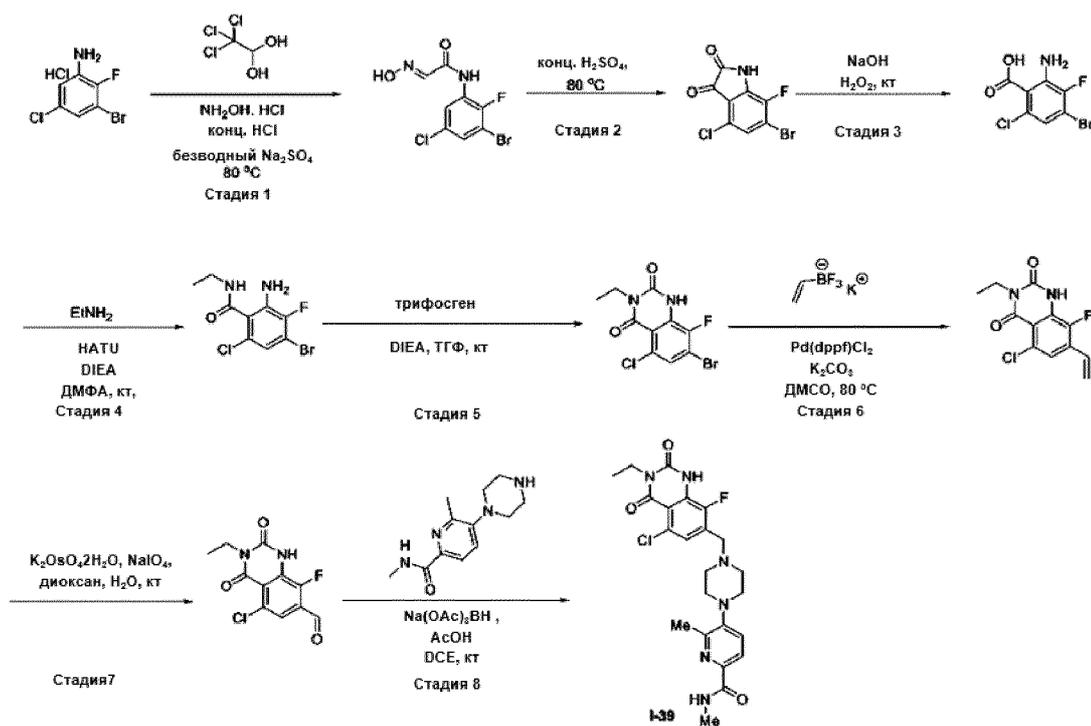
Смесь 5,8-дифтор-7-(гидроксиметил)-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (120 мг, 0,5 ммоль) и бромистого водорода (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) перемешивали в течение 2 часов при 80°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (2 мл), а затем N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (128 мг, 0,5 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (512 мг, 4,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (190 мг, 84%). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{25}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=459,2; получено 459,0.

Стадия 11: 5-(4-((8-фтор-5-метокси-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-38)

Смесь 5-(4-((5,8-дифтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (120 мг, 0,26 ммоль) и метоксида натрия (33% масс. раствор в метаноле, 5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 20% В в течение 8 мин, детектор: УФ 254/220 нм). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (63 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}FN_6O_4$ (M+H)⁺ m/z=471,2; получено 471,2. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,36 (с, 3H), 3,31-3,21 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

Пример 39: 5-(4-((5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-39)

Схема 39



Стадия 1: (E)-N-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид

Смесь сульфата натрия (32,66 г, 229,96 ммоль) в воде (280 мл) порциями обрабатывали хлоралгидратом (9,51 г, 57,49 ммоль) при 0 °С, затем добавляли 3-бром-5-хлор-2-фторанилина гидрохлорид (10 г, 38,33 ммоль), концентрированную соляную кислоту (2,38 г, 65,15 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (8,52 г, 122,643 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×400 мл) и сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества (10 г, 88%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_4BrClFN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z=292,9; получено 292,9; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (с, 1H), 8,46 (дд, J=6,3, 2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,32 (дд, J=5,7, 2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: 6-бром-4-хлор-7-фториндолин-2,3-дион

Смесь (E)-N-(3-бром-5-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамида (10 г, 33,8 ммоль) в концентрированной серной кислоте (25 мл) перемешивали в течение 3 часов при 80 °С. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в лед/воду (500 мл). Осадок собирали фильтрацией и промывали водой (3×100 мл). Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в дихлорметане с получением коричнево-красноватого твердого вещества (5,48 г, 58%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_1BrClFNO_2$ (M-H)⁻ m/z=275,9; получено 275,8; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,92 (с, 1H), 7,53 (д, J=5,1 Гц, 1H).

Стадия 3: 2-Амино-4-бром-6-хлор-3-фторбензойная кислота

К смеси 6-бром-4-хлор-7-фториндолин-2,3-диона (5,3 г, 19,03 ммоль) и гидроксида натрия (7,08 г, 177 ммоль) в воде (85 мл) по каплям добавляли пероксид водорода (30%, 11,2 г, 98,8 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение 5 часов. Смесь промывали этилацетатом (100

мл). Затем водный раствор нейтрализовали до pH 7 концентрированной соляной кислотой при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли этилацетат (500 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем фильтровали. Фильтрационный осадок промывали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества (4,7 г, 92%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_3BrClFNO_2$ (M-H)⁻ m/z=265,9; получено 265,9.

Стадия 4: 2-Амино-4-бром-6-хлор-N-этил-3-фторбензамид

К раствору 2-амино-4-бром-6-хлор-3-фторбензойной кислоты (3,8 г, 14,15 ммоль) в N, N-диметилформамиде (40 мл) добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (6,46 г, 16,99 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли гидрохлорид этиламина (1,73 г, 21,2 ммоль), а затем N, N-диизопропилэтиламин (5,49 г, 42,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов; а затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением светло-желтого твердого вещества (3,5 г, 84%) ЖХМС рассчитано для $C_9H_{10}BrClFN_2O$ (M+H)⁺ m/z=295,0; получено 295,0.

Стадия 5: 7-Бром-5-хлор-3-этил-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь N, N-диизопропилэтиламина (3,06 г, 23,69 ммоль) и 2-амино-4-бром-6-хлор-N-этил-3-фторбензамида (3,5 г, 11,84 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) порциями обрабатывали трифосгеном (3,51 г, 11,84 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение 1 часа. Затем реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония (водн.) при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в дихлорметане с получением белого твердого вещества (3 г, 79%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_6BrClFN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z=318,9; получено 318,7. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (с, 1H), 7,43 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 6: 5-Хлор-3-этил-8-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-5-хлор-3-этил-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (2 г, 6,2 ммоль), карбоната калия (2,58 г, 18,66 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (1,01 г, 1,24 ммоль) и этенилтрифторборанида калия (2,5 г, 18,66 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в дихлорметане с получением желтого твердого вещества (1,38 г, 83%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{11}ClFN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=269,0; получено 268,9.

Стадия 7: 5-Хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

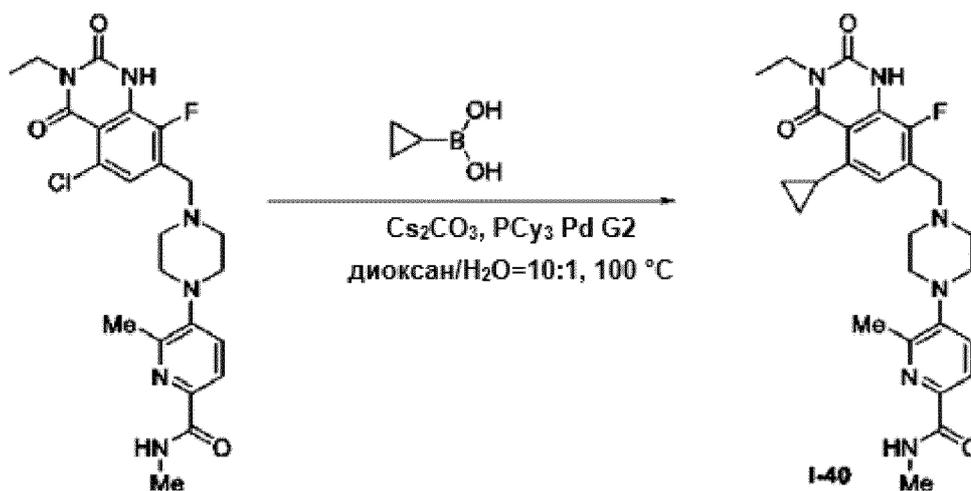
Смесь 5-хлор-3-этил-8-фтор-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (1,36 г, 5,06 ммоль) и дигидрата осмата(VI) калия (0,37 г, 1,01 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Добавляли перйодат натрия (4,33 г, 20,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 2 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в дихлорметане с получением твердого вещества почти белого цвета (1 г, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_7ClFN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z=269,0; получено 269,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,37 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,64 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 8: 5-(4-((5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-39)

Смесь 5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (80 мг, 0,3 ммоль) и N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (88 мг, 0,33 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) перемешивали в течение 30 мин. Добавляли уксусную кислоту (1,78 мг, 0,03 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (251 мг, 1,18 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 16 часов при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 50% в течение 35 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (63 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{27}ClFN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=489,2; получено 489,2. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,09 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,60-3,50 (м, 4H), 3,33-3,25 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 40. 5-(4-((5-циклопропил-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-40)

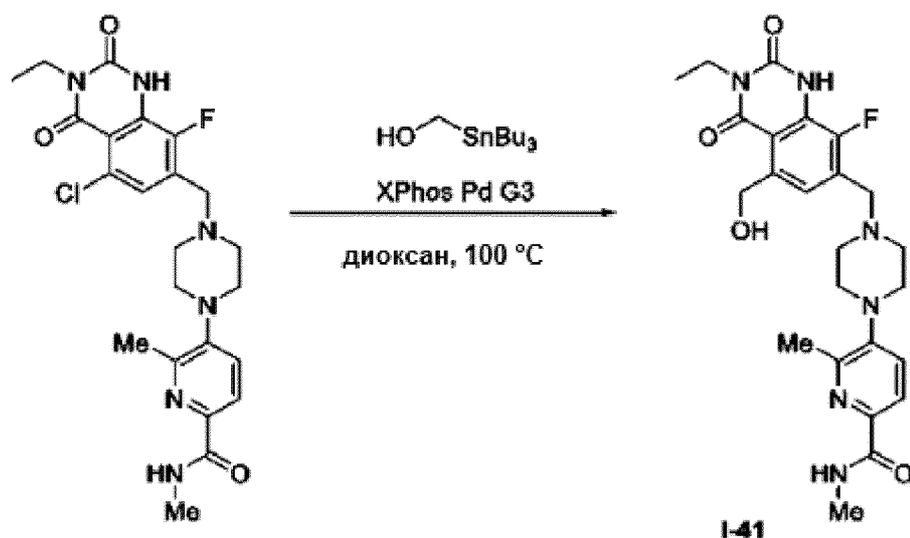
Схема 40



Смесь 5-{4-[(5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1H-хиназолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N,6-диметилпирдин-2-карбоксиамида (пример 39, 100 мг, 0,2 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (53 мг, 0,6 ммоль), карбоната цезия (200 мг, 0,6 ммоль) и (хлор[(трициклогексилфосфин)-2-(2'-аминобифенил)]палладия(II)) (36 мг, 0,06 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 25 мин, детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта в виде белого твердого вещества (70 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{32}FN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=495,3; получено 495,2; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,67-3,52 (м, 6H), 3,26-3,15 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,12-1,06 (м, 2H), 0,82-0,77 (м, 2H).

Пример 41. 5-(4-((3-этил-8-фтор-5-(гидроксиметил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-41)

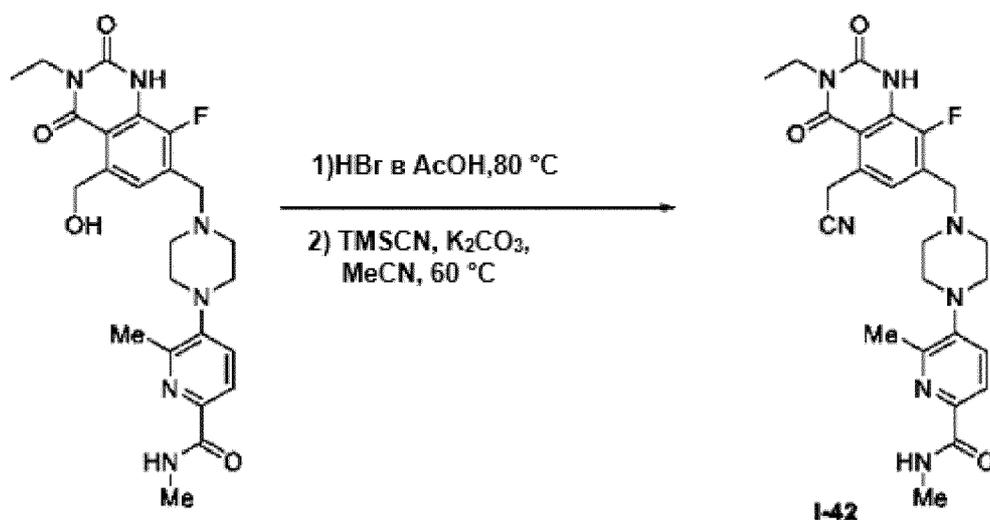
Схема 41



Смесь 5-{4-[(5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1H-хиназолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид (пример 39, 200 мг, 0,4 ммоль), (трибутилстаннил)метанола (197 мг, 0,6 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (69 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 95% в течение 22 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (68 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺ m/z=485,2; получено 485,2; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,06 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,67-3,52 (м, 6H), 3,26-3,21 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 42. 5-(4-((5-(Цианометил)-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозаолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-42)

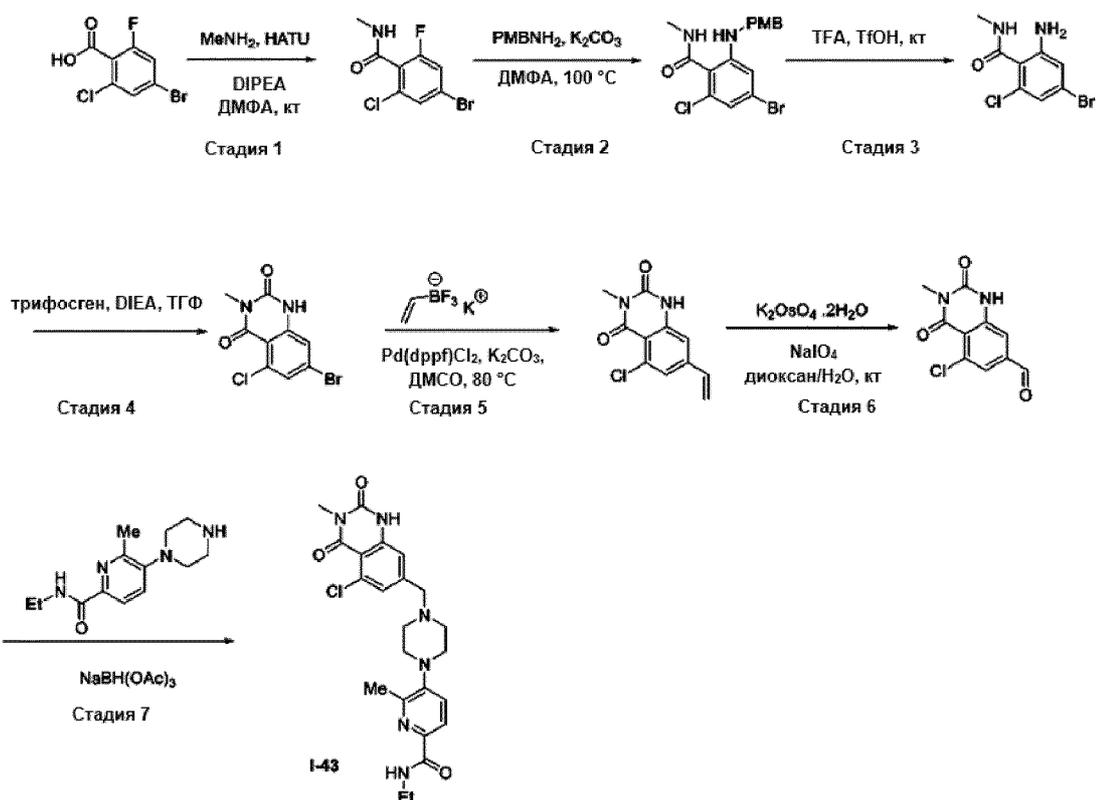
Схема 42



К 5-(4-{{3-этил-8-фтор-5-(гидроксиметил)-2,4-диоксо-1H-хиназолин-7-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамиду (пример 41, 103 мг, 0,21 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разводили водой (20 мл). Смесь подщелачивали до pH 9 карбонатом калия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли ацетонитрил (2 мл), затем триметилсилилцианид (32 мг, 0,32 ммоль) и карбонат калия (88 мг, 0,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 95% в течение 25 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта в виде белого твердого вещества (56 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₅H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺ m/z=494,2; получено 494,2; ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,06 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,62-3,43 (м, 6H), 3,24-3,06 (м, 2H), 2,94 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 43: 5-(4-((5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамид (I-43)

Схема 43



Стадия 1: 4-Бром-2-хлор-6-фтор-N-метилбензамид

Смесь 4-бром-2-хлор-6-фторбензойной кислоты (9 г, 35,5 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (16,2 г, 42,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (90 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли метиламин (2 М в тетрагидрофуране, 19,5 мл, 39,1 ммоль), а затем N, N-диизопропилэтиламин (13,8 г, 106,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов; а затем разбавляли водой (1000 мл), экстрагировали этилацетатом (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (8,03 г, 85%). ЖХМС рассчитано для C₈H₇BrClFNO (M+N)⁺ m/z=265,9; получено 265,8. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 3,02 (д, J=4,8 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -110,81.

Стадия 2: 4-Бром-2-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)-N-метилбензамид

Смесь 4-бром-2-хлор-6-фтор-N-метилбензамида (3,6 г, 13,36 ммоль), карбоната калия (7,4 г, 53,4 ммоль) и 4-метоксибензиламина (3,67 г, 26,7 ммоль) в N, N-диметилформамиде (36 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После

фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, метанол в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 50% до 95% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (4,45 г, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{17}BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=383,0; получено 383,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,20 (м, 2H), 6,91-6,85 (м, 2H), 6,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,99 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Стадия 3: 2-Амино-4-бром-6-хлор-N-метилбензамид

Смесь 4-бром-2-хлор-6-((4-метоксибензил)амино)-N-метилбензамида (4,3 г, 9,9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 мл) по каплям обрабатывали трифторметансульфоновой кислотой (2,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов; затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (200 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,26 г, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_9BrClN_2O$ (M+H)⁺ m/z=263,0; получено 262,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,01 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Стадия 4: 7-Бром-5-хлор-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 2-амино-4-бром-6-хлор-N-метилбензамида (2,06 г, 7,74 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (3 г, 23,2 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) порциями обрабатывали трифосгеном (2,76 г, 9,3 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин; затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 0 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,57 г). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_9H_7BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=288,9; получено 288,8. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,70 (с, 1H), 7,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H).

Стадия 5: 5-Хлор-3-метил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-5-хлор-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (2,47 г, 8,53 ммоль), этенилтрифторборанида калия (3,43 г, 25,6 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (695 мг, 0,85

ммоль) и карбоната калия (3,54 г, 25,6 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,17 г, 58%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{10}ClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=237,0; получено 237,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (с, 1H), 7,39 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=17,6, 10,9, 1H), 6,01 (д, J=17,6, 1H), 5,53 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H).

Стадия 6: 5-Хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

Смесь 5-хлор-3-метил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (960 мг, 4,06 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (5 мл) обрабатывали дигидратом осмата (VI) калия (299 мг, 0,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин; затем добавляли перйодат натрия (3,47 г, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 25% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде зеленого твердого вещества (870 мг, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_6ClN_2O_3$ (M-H)⁻ m/z=237,0; получено 236,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,83 (с, 1H), 10,00 (с, 1H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H).

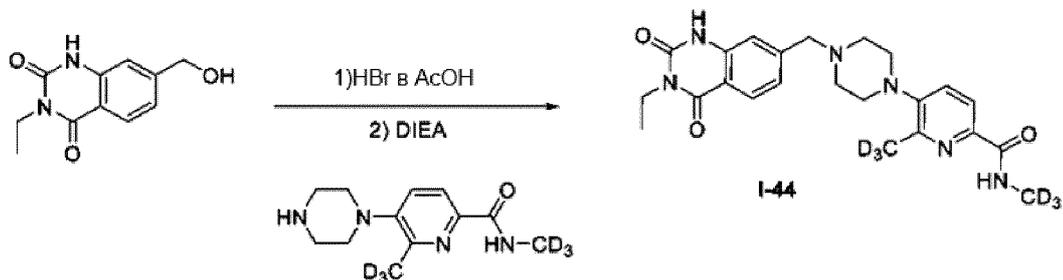
Стадия 7: 5-(4-((5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамид (I-43)

Раствор 5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (100 мг, 0,42 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (3 мл) обрабатывали N-этил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамидом (135 мг, 0,55 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (133 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 95% в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (55 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=471,2; получено 471,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,58-3,49 (м, 4H),

3,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,31-3,19 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 44: 5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-бис(метил-d3)пиколинамид (I-44)

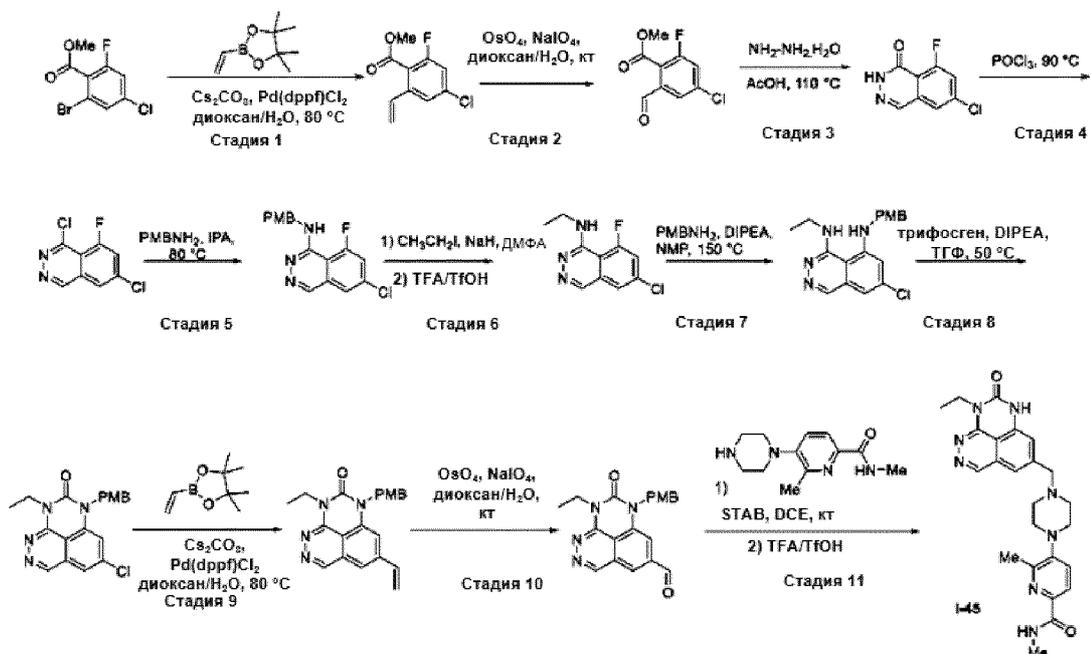
Схема 44



Соль трифторуксусной кислоты (TFA) желаемого соединения получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 16, используя N,6-бис(метил-d₃)-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид вместо гидрохлорида N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₃D₆N₆O₃ (M+H)⁺ m/z=443,3; найдено 443,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,08 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,63-3,47 (м, 6H), 3,23-3,08 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 45: 5-[4-[(12-этил-11-оксо-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.0^{5,13}]-тридека-1,3,5,7,9(13)-пентаен-7-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,6-диметил-пиридин-2-карбоксамид (I-45)

Схема 45



Стадия 1: Метил 4-хлор-2-фтор-6-винил-бензоат

Смесь метил 2-бром-4-хлор-6-фтор-бензоата (3,50 г, 13,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (2,42 г, 15,70 ммоль), дикалия карбоната (5,43 г,

39,26 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,07 г, 1,31 ммоль) в 40 мл 1,4-диоксана и 10 мл воды барботировали с помощью N₂ в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали гексанами, ДХМ и этилацетатом с получением желаемого продукта (2,55 г, 90%).

Стадия 2: Метил 4-хлор-2-фтор-6-формил-бензоат

К смеси метил 4-хлор-2-фтор-6-винилбензоата (2,65 г, 12,35 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (20 мл) добавляли перйодат натрия (7,92 г, 37,04 ммоль). Затем по каплям добавляли тетроксид осмия (4% масс. в H₂O, 4,00 г, 0,63 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ и этилацетатом с получением желаемого продукта (2,34 г, 87,5%).

Стадия 3: 6-Хлор-8-фтор-2Н-фталазин-1-он

К перемешиваемому раствору метил 4-хлор-2-фтор-6-формилбензоата (2,34 г, 10,80 ммоль) в 50 мл AcOH по каплям добавляли гидразингидрат (0,81 г, 16,21 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенный продукт промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) и экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали насыщ. NaCl (водн.), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ и этилацетатом с получением желаемого продукта (1,45 г, 67%). ЖХМС рассчитано для C₈H₅ClFN₂O (M+H)⁺ m/z=199,0; получено 199,0.

Стадия 4: 1,6-Дихлор-8-фтор-фталазин

Смесь 6-хлор-8-фтор-2Н-фталазин-1-она (750 мг, 3,78 ммоль) и фосфорилтрихлорида (3,00 мл, 32,09 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, промывали насыщенным бикарбонатом натрия и солевым раствором. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0~50% EtOAc/ДХМ) с получением желаемого продукта (610 мг, 80%). ЖХМС рассчитано для C₈H₄Cl₂FN₂ (M+H)⁺ m/z=217,0; получено 217,1.

Стадия 5: 6-Хлор-8-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]фталазин-1-амин

К перемешиваемому раствору 1,6-дихлор-8-фтор-фталазина (600,00 мг, 2,76 ммоль) в 10 мл IPA добавляли 4-метоксибензиламин (455 мг, 3,32 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5~75% EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта (615 мг, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{16}H_{14}ClFN_3O$ (M+H)⁺ m/z=318,1; получено 318,0.

Стадия 6: 6-Хлор-N-этил-8-фтор-фталазин-1-амин

К перемешиваемому раствору 6-хлор-8-фтор-N-[(4-метоксифенил)метил]фталазин-1-амина (600 мг, 1,89 ммоль) в 10 мл ДМФА добавляли гидрид натрия (67,97 мг, 2,83 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли иодэтан (441,77 мг, 2,83 ммоль), полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc (3 x). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (1,45 мл) и трифторметансульфоновой кислотой (0,17 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, промывали насыщ. $NaHCO_3$ (водн.) и соевым раствором. Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта (410 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{10}ClFN_3$ (M+H)⁺ m/z=226,1; получено 226,0.

Стадия 7: 6-Хлор-N1-этил-N8-[(4-метоксифенил)метил]фталазин-1,8-диамин

К перемешиваемому раствору 6-хлор-N-этил-8-фтор-фталазин-1-амина (500 мг, 2,22 ммоль) в 10 мл NMP добавляли 4-метоксибензиламин (607,9 мг, 4,43 ммоль) и N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (859,14 мг, 6,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Полученный осадок собирали фильтрацией с получением желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (602 мг, 79%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{20}ClN_4O$ (M+H)⁺ m/z=343,1; получено 343,1.

Стадия 8: 7-Хлор-12-этил-10-[(4-метоксифенил)метил]-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5(13),6,8-пентаен-11-он

К смеси 6-хлор-N1-этил-N8-[(4-метоксифенил)метил]фталазин-1,8-диамина (600 мг, 1,75 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (531,3 мг, 4,11 ммоль) в 10 мл ТГФ добавляли бис(трихлорметил)карбонат (363,55 мг, 1,23 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный

остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 0~60% этилацетатом в гексанах с получением желаемого продукта (525 мг, 81%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{18}ClN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=369,1; получено 369,1.

Стадия 9: 12-этил-10-[(4-метоксифенил)метил]-7-винил-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5(13),6,8-пентаен-11-он

Смесь 7-хлор-12-этил-10-[(4-метоксифенил)метил]-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5(13),6,8-пентаен-11-она (550 мг, 1,49 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (459,35 мг, 2,98 ммоль), карбоната цезия (1457,64 мг, 4,47 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (109,12 мг, 0,15 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана и 2 мл воды барботировали с помощью N₂ в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали гексанами, ДХМ и этилацетатом с получением желаемого продукта (450 мг, 83%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=361,2; получено 361,1.

Стадия 10: 12-этил-10-[(4-метоксифенил)метил]-11-оксо-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5(13),6,8-пентаене-7-карбальдегид

К смеси 12-этил-10-[(4-метоксифенил)метил]-7-винил-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5(13),6,8-пентаен-11-она (500 мг, 1,39 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли периодат натрия (890,2 мг, 4,16 ммоль). Тетроксид осмия (4 мас.% в H₂O, 444,9 мг, 0,07 ммоль) добавляли по каплям. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали ДХМ и этилацетатом с получением желаемого продукта (275 мг, 54%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=363,1; получено 363,1.

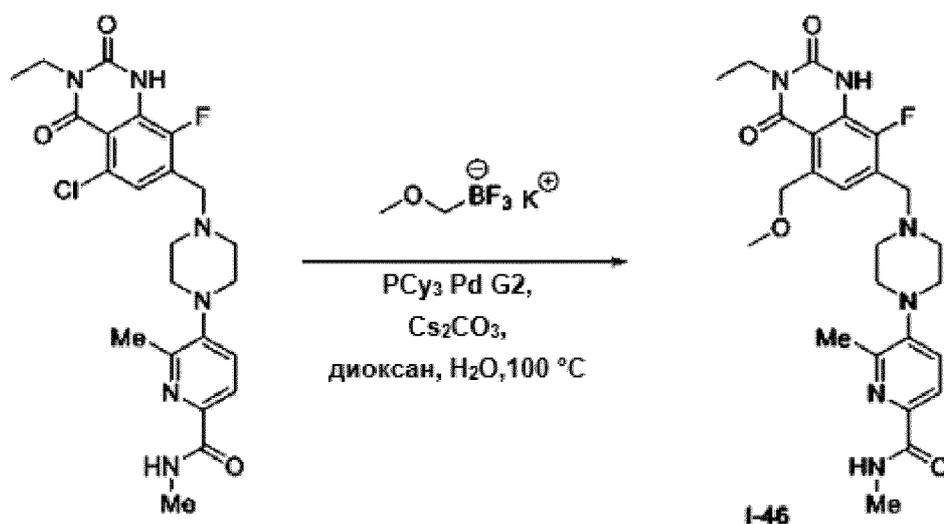
Стадия 11: 5-[4-[(12-Этил-11-оксо-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5,7,9(13)-пентаен-7-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,6-диметил-тиридин-2-карбоксамид (I-45)

К перемешиваемому раствору 12-этил-10-[(4-метоксифенил)метил]-11-оксо-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5(13),6,8-пентаен-7-карбальдегида (30 мг, 0,08 ммоль) и N,6-диметил-5-пиперазин-1-ил-пиридин-2-карбоксамид (23 мг, 0,10 ммоль) в 1 мл DCE добавляли триацетоксиборгидрид натрия (52,6 мг, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ (водн.) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 2,2,2-трифторуксусной кислотой (1,50 мл) и трифторметансульфоново́й кислотой (0,40 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, а затем концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 7 мин). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{29}N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=461,2; получено 461,1.

Пример 46: 5-(4-((3-этил-8-фтор-5-(метоксиметил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-46)

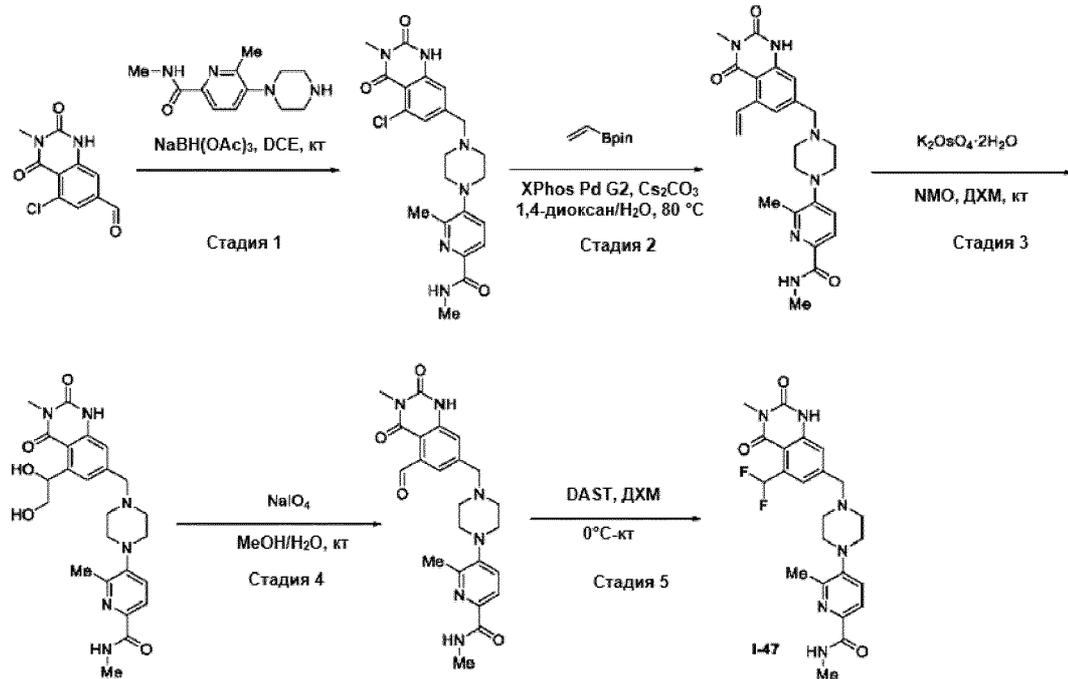
Схема 46



Смесь 5-(4-((5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (пример 39, 80 мг, 0,16 ммоль), трифтор(метоксиметил)боранида калия (49,7 мг, 0,33 ммоль), PCy_3 Pd G2 (29 мг, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (107 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 50% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли ТФА желаемого продукта в виде белого твердого вещества (46 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{32}FN_6O_4$ (M+H)⁺ m/z=499,2; получено 499,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,05 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,67-3,50 (м, 7H), 3,30-3,13 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 47: 5-(4-((5-(Дифторметил)-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-47)

Схема 47



Стадия 1: 5-(4-((5-Хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

Смесь 5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегида (пример 43, стадия 6: 660 мг, 2,77 ммоль) и N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид (777,6 мг, 3,32 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (10 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (1,17 г, 5,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 2 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением желтого твердого вещества (775 мг, 61%). ЖХМС рассчитано для C₂₂H₂₆ClN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=457,2; получено 457,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,63 (с, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,14-2,92 (м, 7H), 2,79-2,59 (м, 4H), 2,52 (с, 3H).

Стадия 2: N,6-Диметил-5-(4-((3-метил-2,4-диоксо-5-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамид

Смесь 5-(4-((5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (750 мг, 1,64 ммоль), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (303 мг, 1,97 ммоль), XPhos Pd G2 (257 мг, 0,33 ммоль) и карбоната цезия (1,07 г, 3,28 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали в течение 4 часов при 80°C в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали

10% метанолом в дихлорметане с получением светло-желтого твердого вещества (670 мг, 91%). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=449,2; получено 449,2.

Стадия 3: 5-(4-((5-(1,2-дигидроксиэтил)-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

К смеси N,6-диметил-5-(4-((3-метил-2,4-диоксо-5-винил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида (600 мг, 1,34 ммоль) и 4-метилморфолина N-оксида (470 мг, 4,0 ммоль) в дихлорметане (12 мл) и трет-бутаноле (1,79 мл) добавляли дигидрат осмата(VI) калия (49,3 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 8% метанолом в дихлорметане с получением коричневого твердого вещества (550 мг, 76%). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{31}N_6O_5$ (M+H)⁺ m/z=483,2; получено 483,3.

Стадия 4: 5-(4-((5-Формил-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

К смеси 5-(4-((5-(1,2-дигидроксиэтил)-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (500 мг, 1,04 ммоль) в метаноле (9 мл) и воде (9 мл) порциями добавляли перйодат натрия (221 мг, 1,04 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением белого твердого вещества (430 мг, 84%). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{27}N_6O_4$ (M+H)⁺ m/z=451,2; получено 451,2.

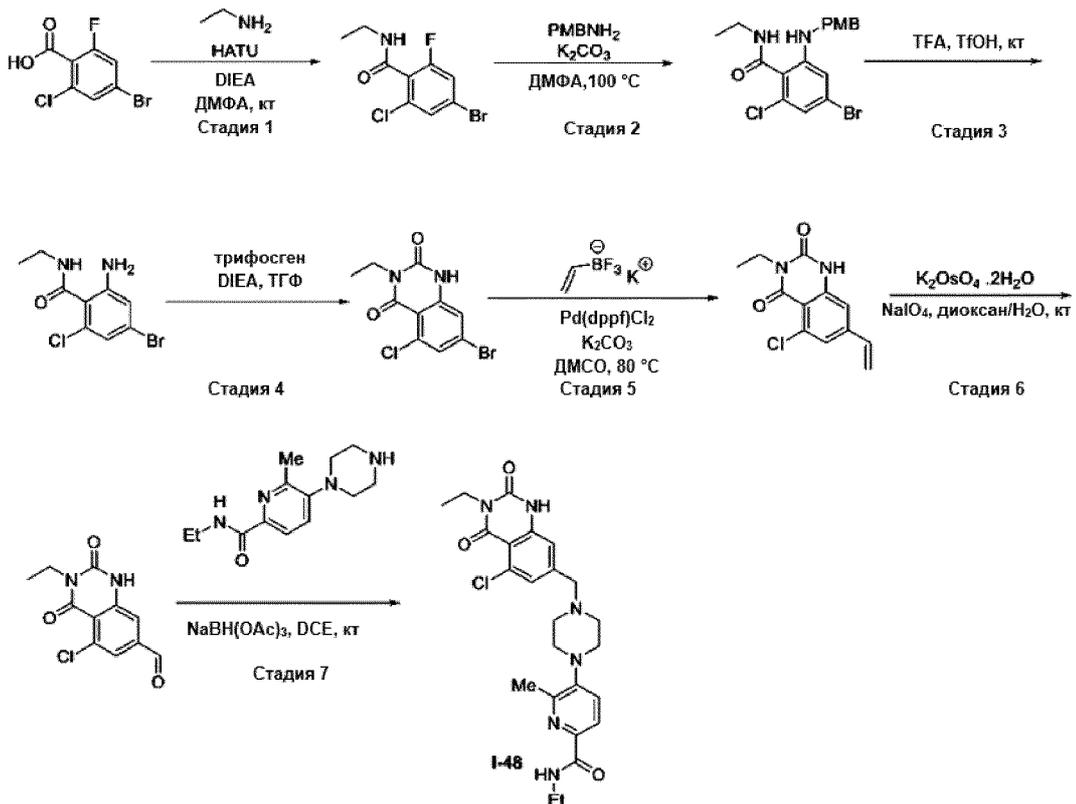
Стадия 5: 5-(4-((5-(Дифторметил)-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-47)

К смеси 5-(4-((5-формил-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (350 мг, 0,78 ммоль) в дихлорметане (15 мл) по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,25 г, 7,8 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 16 часов при комнатной температуре реакцию гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 5% до 50% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции

собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (349 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=473,2; получено 473,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,07-7,87 (м, 2H), 7,78 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,60-3,48 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,29-3,14 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

Пример 48: 5-(4-((5-Хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамид (I-48)

Схема 48



Стадия 1: 4-Бром-2-хлор-N-этил-6-фторбензамид

Смесь 4-бром-2-хлор-6-фторбензойной кислоты (10 г, 39,5 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N', N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (18 г, 47,4 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли этиламин (2,0 М в ТГФ, 60 мл, 120 ммоль), а затем N, N-диизопропилэтиламин (15,3 г, 118,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов; а затем разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 25% этилацетатом в петролейном эфире с получением белого твердого вещества (9,7 г, 88%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_9BrClFNO$ (M+H)⁺ m/z=280,0; получено 279,9.

Стадия 2: 4-Бром-2-хлор-N-этил-6-((4-метоксибензил)амино)бензамид

Смесь 4-бром-2-хлор-N-этил-6-фторбензамида (9,7 г, 36,4 ммоль), карбоната калия (10,06 г, 72,8 ммоль) и 4-метоксибензиламина (6,72 г, 54,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (1 л), экстрагировали этилацетатом (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 15% этилацетатом в петролейном эфире с получением желтого твердого вещества (13 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{19}BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=397,0; получено 397,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,81 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,03 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,30-3,24 (м, 1H), 1,15 (т, 7,2 Гц, 3H).

Стадия 3: 2-Амино-4-бром-6-хлор-N-этилбензамид

К раствору 4-бром-2-хлор-N-этил-6-((4-метоксибензил)амино)бензамида (13 г, 32,7 ммоль) в трифторуксусной кислоте (30 мл) при 0°C добавляли трифторметансульфоновую кислоту (10 мл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (300 мл) и нейтрализовали до pH=8 насыщенным бикарбонатом натрия (водн.). Отделенный водный слой далее экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желтого твердого вещества (8,2 г, 89%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_{11}BrClN_2O$ (M+H)⁺ m/z=277,0; получено 277,2. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 6,88 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,50 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 4: 7-Бром-5-хлор-3-этилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси 2-амино-4-бром-6-хлор-N-этилбензамида (8,2 г, 29,5 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (11,4 г, 88,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C порциями добавляли трифосген (10,5 г, 35,4 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре; реакцию гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желтого твердого вещества (7,95 г, 89%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_9BrClN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=303,0; получено 303,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,39 (с, 1H), 7,41 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 5: 5-Хлор-3-этил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-5-хлор-3-этилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (7,95 г, 26,3 ммоль), этенилтрифторборанида калия (4,24 г, 31,6 ммоль), комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (2,15 г, 2,6 ммоль) и карбоната калия (10,9 г, 79,1 ммоль) в диметилсульфоксиде (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 35% этилацетатом в дихлорметане с получением белого твердого вещества (4 г, 60%). ЖХМС рассчитано для C₁₂H₁₀ClN₂O₂ (M-H)⁻ m/z=249,1; получено 249,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (с, 1H), 7,30 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=17,6, 10,8 Гц, 1H), 5,92 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,54 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 6: 5-Хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

Смесь 5-хлор-3-этил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (500 мг, 2,0 ммоль) и дигидрата осмата(VI) калия (147 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (4 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли перйодат натрия (1,7 г, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 40% этилацетатом в дихлорметане с получением твердого вещества почти белого цвета (400 мг, 79%). ЖХМС рассчитано для C₁₁H₈ClN₂O₃ (M-H)⁻ m/z=251,0; получено 251,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,16 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 7,72 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,16 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H).

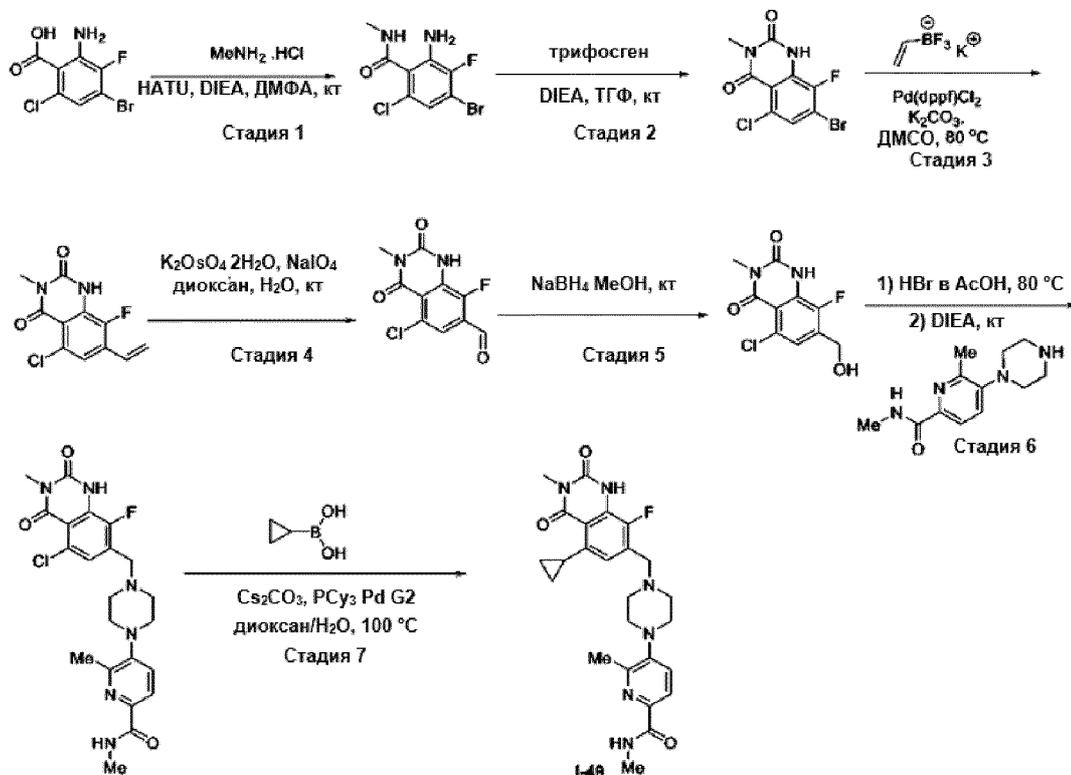
Стадия 7: 5-(4-((5-Хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиридинамид (I-48)

К раствору 5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1H-хиназолин-7-карбальдегида (100 мг, 0,40 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) добавляли N-этил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид (108,1 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К вышеуказанной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (109 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторацетат), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 8% В до 33% В в течение 9 мин, детектор, УФ 254/220 нм). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (156 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₃₀ClN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=485,2; получено 485,0; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,27 (д,

J=1,5 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,05 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,60-3,49 (м, 4H), 3,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,30-3,17 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 1,27-1,18 (м, 6H).

Пример 49: 5-(4-((5-Циклопропил-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-49)

Схема 49



Стадия 1: 2-Амино-4-бром-6-хлор-3-фтор-N-метилбензамид

К раствору 2-амино-4-бром-6-хлор-3-фторбензойной кислоты (пример 39, стадия 3: 2,2 г, 8,2 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (3,74 г, 9,83 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли гидрохлорид метиламина (0,83 г, 12,29 ммоль), а затем N, N-диизопропилэтиламин (2,12 г, 16,39 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 16 часов реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,5 г, 65%). ЖХМС рассчитано для C₈H₈BrClFN₂O (M+H)⁺ m/z=280,9; получено 280,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,89 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,58 (ушир. с, 2H), 3,02 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Стадия 2: 7-Бром-5-хлор-8-фтор-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

К смеси N, N-диизопропилэтиламина (2,85 г, 22,02 ммоль) и 2-амино-4-бром-6-хлор-3-фтор-N-метилбензамида (3,1 г, 11,01 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C

порциями добавляли трифосген (3,27 г, 11,01 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, и ее перемешивали в течение 1 часа. Насыщ. NH_4Cl (водн.) (20 мл) добавляли в реакционную смесь. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×20 мл) и этилацетатом (3×20 мл). Полученный фильтрационный осадок сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,7 г, 80%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrClFN}_2\text{O}_2$ (M-H)⁻ $m/z=304,9$; получено 304,8; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (с, 1H), 7,44 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,44 (с, 3H).

Стадия 3: 5-Хлор-8-фтор-3-метил-7-винилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 7-бром-5-хлор-8-фтор-3-метил-1H-хиназолин-2,4-диона (5 г, 16,26 ммоль), этенилтрифторборанида калия (4,36 г, 32,52 ммоль), карбоната калия (6,74 г, 48,78 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (2,65 г, 3,25 ммоль) в диметилсульфоксиде (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (3 г, 72%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClFN}_2\text{O}_2$ (M-H)⁻ $m/z=253,0$; получено 253,0.

Стадия 4: 5-Хлор-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-карбальдегид

Смесь 5-хлор-7-этинил-8-фтор-3-метил-1H-хиназолин-2,4-диона (2,9 г, 11,39 ммоль) и дигидрата осмата(VI) калия (0,84 г, 2,28 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли перйодат натрия (9,74 г, 45,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде оранжевого твердого вещества (1,8 г, 62%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClFN}_2\text{O}_3$ (M-H)⁻ $m/z=255,0$; получено 254,9.

Стадия 5: 5-Хлор-8-фтор-7-(гидроксиметил)-3-метилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион

Смесь 5-хлор-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1H-хиназолин-7-карбальдегида (400 мг, 1,6 ммоль) в метаноле (10 мл) порциями обрабатывали боргидридом натрия (118 мг, 3,12 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа; а затем гасили водой (5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (325 мг, 81%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFN}_2\text{O}_3$ (M-H)⁻ $m/z=257,0$; получено 256,8.

Стадия 6: 5-(4-((5-Хлор-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

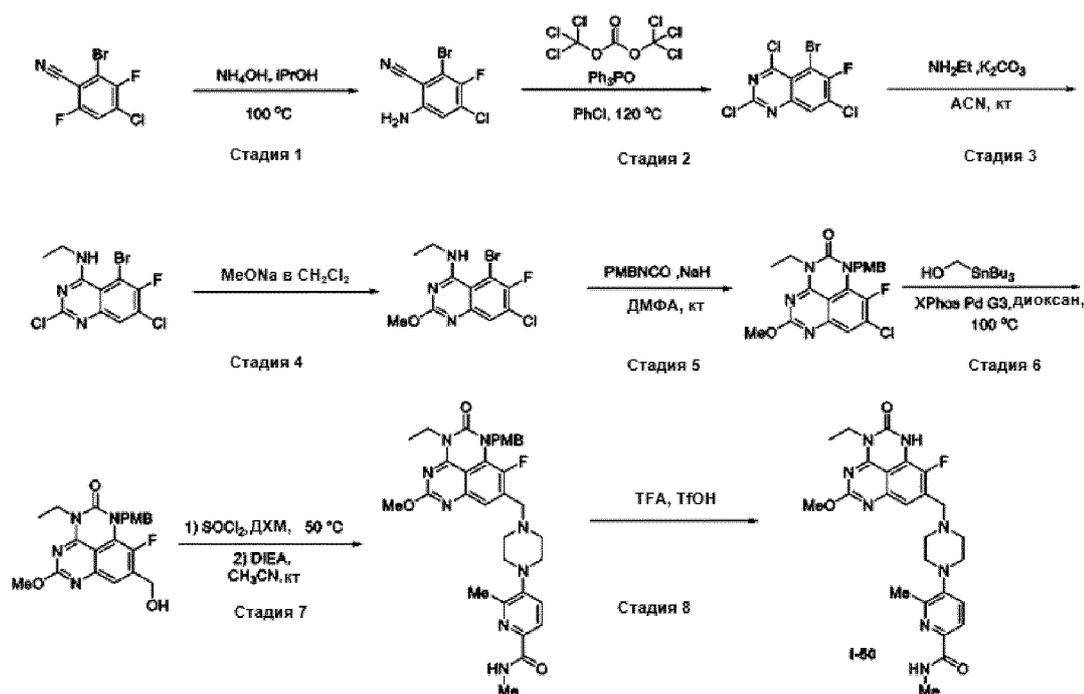
К 5-хлор-8-фтор-7-(гидроксиметил)-3-метил-1H-хиназолин-2,4-диону (300 мг, 1,16 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (5 мл), затем N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (236 мг, 1,1 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,3 г, 11,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 7% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (240 мг, 50%). ЖХМС рассчитано для C₂₂H₂₅ClFN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=475,2; получено 475,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,63-3,50 (м, 6H), 3,37 (с, 3H), 3,25-3,16 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

Стадия 7: 5-(4-((5-Циклопропил-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-49)

Смесь 5-(4-((5-хлор-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (100 мг, 0,21 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (54 мг, 0,63 ммоль), карбоната цезия (206 мг, 0,63 ммоль) и PCu₃ Pd G2 (50 мг, 0,08 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта. Продукт повторно очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 25 мин, детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали, объединяли и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (56 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₅H₃₀FN₆O₃ (M+H)⁺ m/z=481,2; получено 481,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,65-3,52 (м, 6H), 3,39 (с, 3H), 3,27-3,17 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,12-1,06 (м, 2H), 0,82-0,76 (м, 2H).

Пример 50: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-5-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-50)

Схема 50



Стадия 1: 6-Амино-2-бром-4-хлор-3-фторбензонитрил

К раствору 2-бром-4-хлор-3,6-дифторбензонитрила (пример 34, стадия 1: 2,0 г, 7,92 ммоль) в изопропанол (4 мл) добавляли раствор NH_4OH (28% NH_3 в H_2O , 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,1 г, 56%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClFN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ $m/z=248,9$; получено 248,9; ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6,78 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,50 (ушир. с, 2H).

Стадия 2: 5-Бром-2,4,7-трихлор-6-фторхиназолин

К смеси трифенилфосфиноксида (4,46 г, 16,03 ммоль) в хлорбензоле (40 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,2 мл, 1,44 ммоль), а затем трифосген (2,38 г, 8,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 6-амино-2-бром-4-хлор-3-фторбензонитрил (2 г, 8,02 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (1,7 г, 64%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (д, $J=6,9$ Гц, 1H).

Стадия 3: 5-Бром-2,7-дихлор-N-этил-6-фторхиназолин-4-амин

К смеси 5-бром-2,4,7-трихлор-6-фторхиназолина (2,2 г, 6,66 ммоль) и карбоната

калия (2,76 г, 19,98 ммоль) в ацетонитриле (22 мл) по каплям добавляли этиламин (2 М в тетрагидрофуране, 5 мл, 10 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,1 г, 93%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_8BrCl_2FN_3$ (M+N)⁺ m/z=337,9; получено 337,9.

Стадия 4: 5-Бром-7-хлор-N-этил-6-фтор-2-метоксихиназолин-4-амин

Смесь 5-бром-2,7-дихлор-N-этил-6-фторхиназолин-4-амина (1,2 г, 3,54 ммоль), метанолата натрия (382,48 мг, 7,08 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (513 мг, 43%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}BrClFN_3O$ (M+N)⁺ m/z=334,0; получено 333,9; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (ушир. с, 1H), 7,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,71-3,64 (м, 2H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 5: 8-Хлор-3-этил-9-фтор-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

К раствору 5-бром-7-хлор-N-этил-6-фтор-2-метоксихиназолин-4-амина (200 мг, 0,6 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) при 0°С в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 48 мг, 1,2 ммоль). После перемешивания при 0°С в течение 30 минут реакционную смесь обрабатывали 1-(изоцианатометил)-4-метоксибензолом (146 мг, 0,9 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов. Смесь затем разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали солевым раствором (3×10 мл). Отделенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (130 мг, 52%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}ClFN_4O_3$ (M+N)⁺ m/z=417,1; получено 417,1.

Стадия 6: 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

Смесь 8-хлор-3-этил-9-фтор-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (110 мг, 0,26 ммоль), метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (45 мг, 0,05 ммоль) и (трибутилстаннил)метанола (169 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 100°С в течение 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 13% метанолом

в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (77 мг, 71%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{22}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z=413,2; получено 413,2.

Стадия 7: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид

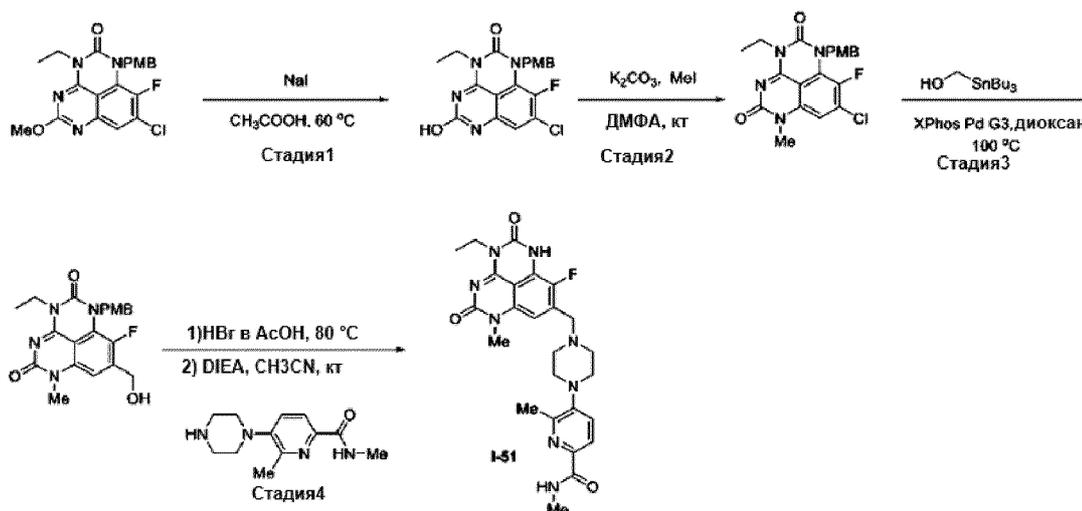
К раствору 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (55 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли дихлорид серы (158,64 мг, 1,33 ммоль), с последующим добавлением одной капли N, N-диметилформамида. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли ацетонитрил (3 мл), затем N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбоксамид (41 мг, 0,17 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (172 мг, 1,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (5% метанол в дихлорметане) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (50 мг, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{38}FN_8O_4$ (M+H)⁺ m/z=629,3; получено 629,4.

Стадия 8: 5-(4-((3-этил-9-фтор-5-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-50)

К раствору 5-(4-((3-этил-9-фтор-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида (50 мг, 0,08 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (1 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (30 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=509,2; получено 509,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,83 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,47 (к, J=4,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,10 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,56-3,27 (м, 6H), 3,12-2,99 (м, 2H), 2,81 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 51: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-6-метил-2,5-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-51)

Схема 51



Стадия 1: 8-Хлор-3-этил-9-фтор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

Смесь 8-хлор-3-этил-9-фтор-5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (пример 50, стадия 5: 130 мг, 0,31 ммоль) и иодида натрия (234 мг, 1,56 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) перемешивали в течение 1 часа при 60 °С. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (5 мл), затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{17}ClFN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=403,1; получено 403,1.

Стадия 2: 8-Хлор-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2,5(3H,6H)-дион

К смеси 8-хлор-3-этил-9-фтор-5-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (110 мг, 0,27 ммоль) и карбоната калия (45 мг, 0,33 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли иодметан (97 мг, 0,68 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (3×10 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (98 мг, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}ClFN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=417,1; получено 417,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,27-7,24 (м, 2H), 6,91-6,86 (м, 3H), 5,50 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,41 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 3: 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2,5(3H,6H)-дион

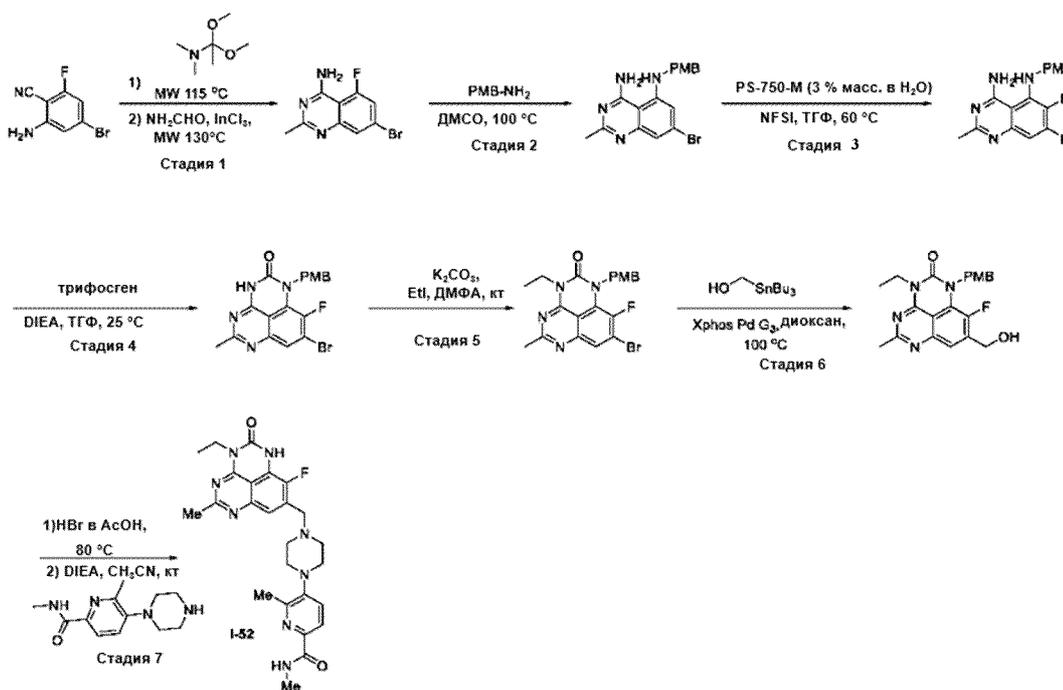
Смесь 8-хлор-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2,5(3H,6H)-диона (60 мг, 0,14 ммоль), (трибутилстаннил)метанола (92 мг, 0,29 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-и-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (24 мг, 0,03 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 13% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (55 мг, 93%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{22}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z=413,2; получено 413,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,23 (м, 2H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,20 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 4: 5-(4-((3-этил-9-фтор-6-метил-2,5-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-51)

К 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-6-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2,5(3H,6H)-диону (60 мг, 0,15 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (3 мл), затем N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (44 мг, 0,19 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (94 мг, 0,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: колонка XBridge Prep Phenyl OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 7% В до 22% В в течение 8 мин, детектор: УФ 254/220 нм). Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (35 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=509,2; получено 509,2; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,27 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,70-3,65 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 3,41-3,35 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,32 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 52: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-52)

Схема 52



Стадия 1: 7-Бром-5-фтор-2-метилхиназолин-4-амин

Флакон, содержащий суспензию 2-амино-4-бром-6-фторбензонитрила (3,1 г, 14,42 ммоль) в (1,1-диметоксиэтил)диметиламинe (4,8 г, 36,05 ммоль), герметично закрывали и подвергали микроволновому облучению (400 Вт) при 115°C в течение 2 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К остатку добавляли формамид (30 мл), затем хлорид индия (3,19 г, 14,42 ммоль). Полученную смесь подвергали микроволновому облучению (400 Вт) при 130°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (150 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2 г, 54%). ЖХМС рассчитано для C₉H₈BrFN₃ (M+H)⁺ m/z=256,0; получено 256,0.

Стадия 2: 7-Бром-N⁵-(4-метоксибензил)-2-метилхиназолин-4,5-диамин

К раствору 7-бром-5-фтор-2-метилхиназолин-4-амина (1 г, 3,91 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (1,61 г, 11,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (500 мг, 34%). ЖХМС рассчитано для C₁₇H₁₈BrN₄O (M+H)⁺ m/z=373,1; получено 373,2.

Стадия 3: 7-Бром-6-фтор-N⁵-(4-метоксибензил)-2-метилхиназолин-4,5-диамин

В пробирку с завинчивающейся крышкой, оснащенную магнитной мешалкой,

добавляли 7-бром- N^5 -(4-метоксибензил)-2-метилхиназолин-4,5-диамин (200 мг, 0,54 ммоль) и PS-750-M (3% масс. в воде, 0,3 мл). Пробирку закрывали пробкой с тефлоновой прокладкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли раствор N -фторбензолсульфонимида (211 мг, 0,67 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, 48%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{17}BrFN_4O$ (M+H)⁺ $m/z=391,1$; получено 390,9.

Стадия 4: 8-Бром-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

К перемешиваемому раствору 7-бром-6-фтор- N^5 -(4-метоксибензил)-2-метилхиназолин-4,5-диамина (400 мг, 1,022 ммоль) и N -этил- N -изопропилпропан-2-амина (264 мг, 2,04 ммоль) в тетрагидрофуране (7 мл) порциями добавляли трифосген (303 мг, 1,02 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 50% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (400 мг, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{15}BrFN_4O_2$ (M+H)⁺ $m/z=417,0$; получено 417,0.

Стадия 5: 8-Бром-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

К перемешиваемой смеси 8-бром-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (350 мг, 0,84 ммоль) и карбоната калия (232 мг, 1,68 ммоль) в N, N -диметилформамиде (10 мл) по каплям добавляли иодэтан (196 мг, 1,26 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 30% до 80% за 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (200 мг, 54%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}BrFN_4O_2$ (M+H)⁺ $m/z=445,1$; получено 445,1.

Стадия 6: 3-Этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

В пробирку с завинчивающейся крышкой, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 8-бром-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он (200 мг, 0,45 ммоль), XPhos Pd G3 (76 мг, 0,09 ммоль) и (трибутилстаннил)метанол (173 мг, 0,54 ммоль). Флакон закрывали пробкой с тефлоновой

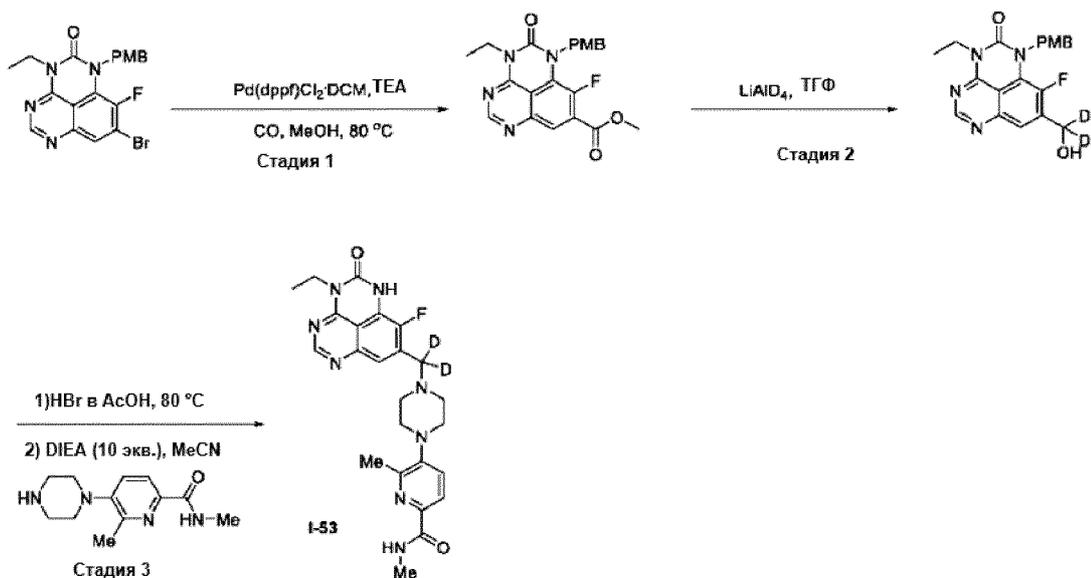
прокладкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (130 мг, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{22}FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=397,2; получено 397,0.

Стадия 7: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-52)

К 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-5-метил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-ону (150 мг, 0,38 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (5 мл), затем N,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (106 мг, 0,45 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (488 мг, 3,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм). Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (67 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=493,2; получено 493,2; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,40 (к, J=6,6 Гц, 2H), 3,62-3,50 (м, 4H), 3,31-3,26 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,38 (т, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 53: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил-d2)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамид (I-53)

Схема 53



Стадия 1: Метил 3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбоксилат

Смесь 8-бром-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-она (пример 35, стадия 6: 9 г, 20,87 ммоль), триэтиламина (10,56 г, 104,35 ммоль) и комплекса бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (0,17 г, 0,21 ммоль) в метаноле (250 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере оксида углерода (10 атм). После охлаждения до комнатной температуры реакцию концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (8 г, 84%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{20}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z=411,1; получено 411,1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (с, 1H), 7,93 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 2H), 6,89-6,83 (м, 2H), 5,51 (д, J=2,4 Гц, 2H), 4,39 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,39 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-Этил-9-фтор-8-(гидроксиметил-d2)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

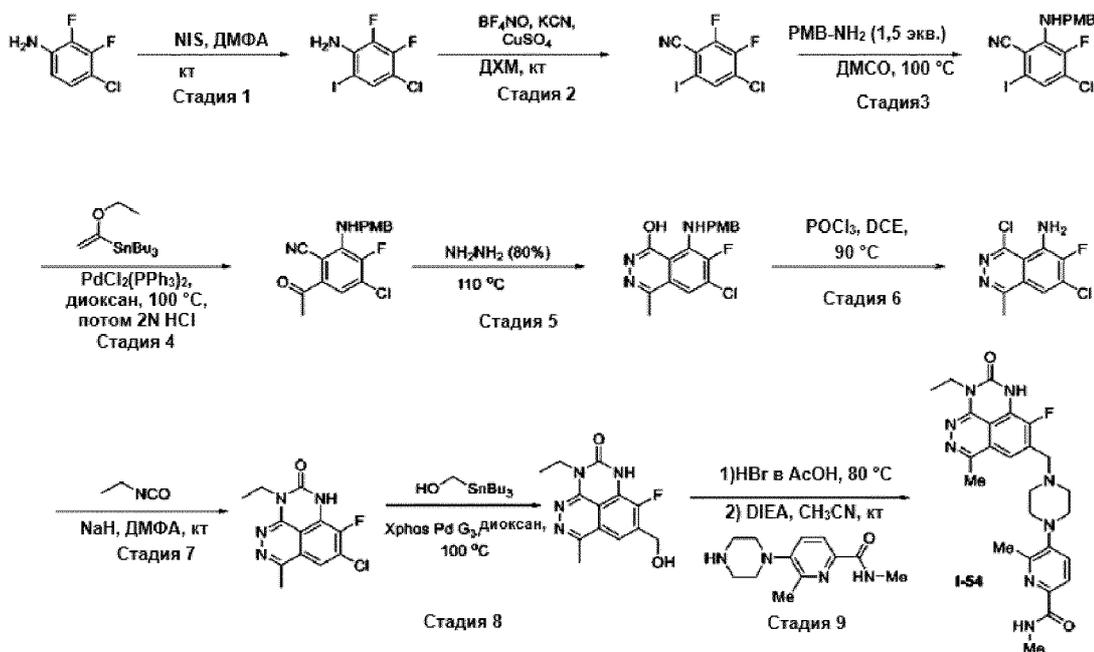
Смесь метил 3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2 мл) обрабатывали дейтеридом лития-алюминия (1 М в тетрагидрофуране, 0,073 мл, 0,073 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. После перемешивания в течение дополнительных 30 минут при 0 °С реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 5% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (45 мг, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{18}D_2FN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=385,2; получено 385,1.

Стадия 3: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил-d2)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилтиколинамид (I-53)

3-Этил-9-фтор-8-(гидроксиметил-d₂)-1-(4-метоксибензил)-1*H*-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3*H*)-он (90 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали бромистым водородом (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (3 мл), затем *N*,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (104 мг, 0,44 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (440 мг, 3,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта, который далее очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (50 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₆D₂FN₈O₂ (M+H)⁺ m/z=481,2; найдено 481,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,81 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 4,32 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,29-3,25 (м, 4H), 2,94 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 54: 5-(4-((9-Этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-*N*,6-диметилпиколинамид (I-54)

Схема 54



Стадия 1: 4-Хлор-2,3-дифтор-6-иоданилин

К раствору 4-хлор-2,3-дифторанилина (5 г, 30,57 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (100 мл) добавляли 1-иодпирролидин-2,5-дион (20,63 г, 91,72 ммоль) при комнатной

температуре. Смесь перемешивали в течение дополнительных 2 часов, а затем разбавляли водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого масла (6 г, 68%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,63 (дд, $J=7,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H).

Стадия 2: 4-Хлор-2,3-дифтор-6-иодбензонитрил

К раствору 4-хлор-2,3-дифтор-6-иоданилина (23 г, 79,46 ммоль) в дихлорметане (250 мл) добавляли тетрафторборат нитрозония (10,21 г, 87,41 ммоль, 1,1) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C. Порциями добавляли цианид калия (10,35 г, 158,92 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор сульфата меди (25,36 г, 158,92 ммоль) в воде (100 мл) в течение 30 мин. После перемешивания в течение дополнительных 40 мин при 0°C смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и охлаждали до 0 °C. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (200 мл). Отделенный водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде оранжевого твердого вещества (7,5 г, 32%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (дд, $J=6,0, 2,1$ Гц, 1H).

Стадия 3: 4-Хлор-3-фтор-6-иод-2-((4-метоксибензил)амино)бензонитрил

К раствору 4-хлор-2,3-дифтор-6-иодбензонитрила (2,4 г, 8,02 ммоль) в диметилсульфоксиде (25 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (1,65 г, 12,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (300 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (10 ммоль/л бикарбоната аммония), от 70% до 90% за в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (2 г, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,28-7,24 (м, 2H), 7,21 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).

Стадия 4: 6-Ацетил-4-хлор-3-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)бензонитрил

В пробирку с завинчивающейся крышкой, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 4-хлор-3-фтор-6-иод-2-((4-метоксибензил)амино)бензонитрил (500 мг, 1,2

ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (126 мг, 0,18 ммоль) и трибутил(1-этоксизетенил)станнан (650 мг, 1,8 ммоль). Флакон закрывали пробкой с тефлоновой прокладкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли 1,4-диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь обрабатывали хлоридом водорода (2N в воде, 1,20 мл, 2,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (300 мг, 75%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{13}ClFN_2O_2$ (M-H)⁻ m/z=331,1; получено 331,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,22 (м, 3H), 6,90-6,87 (м, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

Стадия 5: 6-Хлор-7-фтор-8-((4-метоксибензил)амино)-4-метилфталазин-1-ол

Раствор 6-ацетил-4-хлор-3-фтор-2-((4-метоксибензил)амино)бензонитрила (500 мг, 1,5 ммоль) в гидразингидрате (80% в воде, 5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (50 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде твердого вещества почти белого цвета (380 мг, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{16}ClFN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z=348,1; получено 348,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 9,62-9,58 (м, 1H), 7,27-7,24 (м, 2H), 7,13 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,91-6,89 (м, 2H), 4,62-4,59 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

Стадия 6: 4,7-Дихлор-6-фтор-1-метилфталазин-5-амин

К раствору 6-хлор-7-фтор-8-((4-метоксибензил)амино)-4-метилфталазин-1-ола (300 мг, 0,86 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) по каплям добавляли трихлорид фосфорил (6,35 г, 41,42 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. К остатку добавляли этилацетат (50 мл), затем насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл). Отделенный водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 15% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (120 мг, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_7Cl_2FN_3$ (M+H)⁺ m/z=246,0; получено 246,2.

Стадия 7: 5-Хлор-9-этил-6-фтор-3-метил-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-

8(9H)-он

К раствору 4,7-дихлор-6-фтор-1-метилфалазин-5-амин (120 мг, 0,49 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 39 мг, 0,98 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут смесь обрабатывали изоцианатозтаном (52 мг, 0,73 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (35% этилацетат в дихлорметане) с получением желаемого продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (70 мг, 51%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{11}ClFN_4O$ (M+H)⁺ m/z=281,1; получено 281,1.

Стадия 8: 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-3-метил-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-8(9H)-он

В пробирку с завинчивающейся крышкой, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 5-хлор-9-этил-6-фтор-3-метил-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-8(9H)-он (60 мг, 0,21 ммоль), XPhos Pd G3 (36 мг, 0,04 ммоль) и (трибутилстаннил)метанол (103 мг, 0,32 ммоль). Флакон закрывали пробкой с тефлоновой прокладкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли 1,4-диоксан (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 5% до 50% за 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Фракции собирали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (50 мг, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{14}FN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=277,1; получено 277,2.

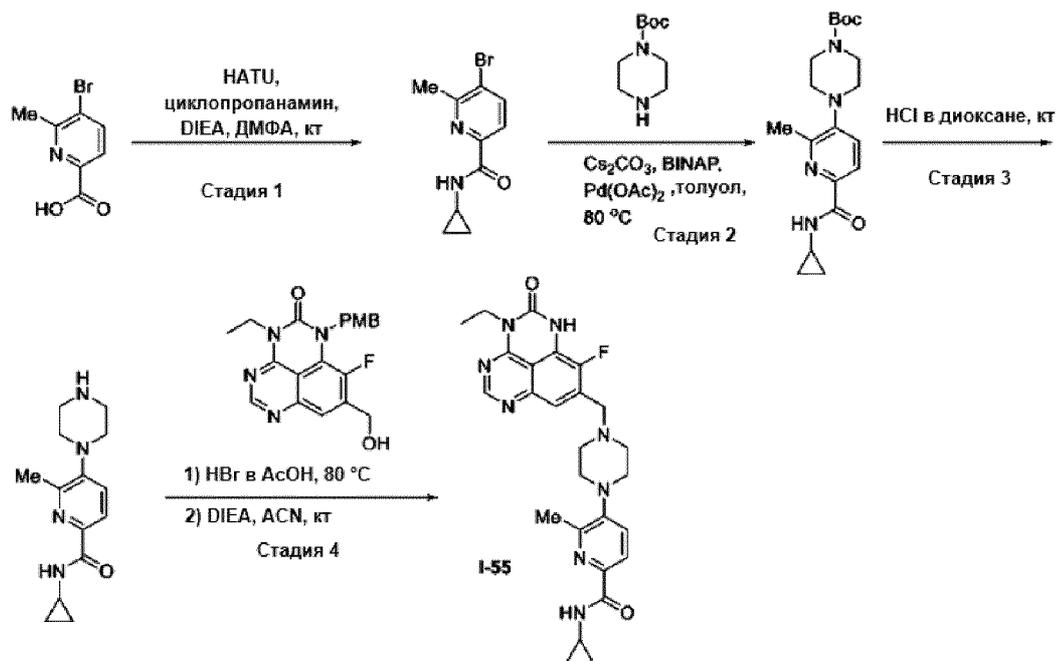
Стадия 9: 5-(4-((9-Этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилтиколинамид (I-54)

К 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-3-метил-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-8(9H)-ону (25 мг, 0,09 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (2 мл), затем *N*,6-диметил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (23 мг, 0,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (117 мг, 0,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (силикагель C18; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% муравьиная кислота), градиент от 10% до 50% в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм). Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (13,6 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{30}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=493,2; найдено 493,3; ¹H ЯМР (400 МГц,

CD₃OD) δ 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,29 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,52-3,49 (м, 4H), 3,29-3,26 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,36 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 55: N-циклопропил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-55)

Схема 55



Стадия 1: 5-Бром-N-циклопропил-6-метилпиколинамид

К раствору 5-бром-6-метилпиколиновой кислоты (2 г, 9,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (4,22 г, 11,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (5,98 г, 46,29 ммоль), а затем циклопропанамин (0,79 г, 13,89 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого масла (1,83 г, 77%). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₁₂BrN₂O (M+H)⁺ m/z=255,0; найдено 255,0.

Стадия 2: Трет-бутил 4-(6-(циклопропилкарбамоил)-2-метилтиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 5-бром-N-циклопропил-6-метилпиколинамид (1,83 г, 7,17 ммоль), карбонат цезия (4,67 г, 14,35 ммоль), рацемическую смесь 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,67 г, 1,07

ммоль), ацетат палладия (0,16 г, 0,72 ммоль) и *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2 г, 10,76 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли толуол (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде коричнево-желтого масла (2,25 г, 87%). ЖХМС рассчитано для C₁₉H₂₉N₄O₃ (M+H)⁺ m/z=361,2; найдено 361,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,61-3,59 (м, 4H), 2,91-2,89 (м, 5H), 2,52 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 0,89-0,84 (м, 2H), 0,68-0,64 (м, 2H).

Стадия 3: N-циклопропил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид

Смесь *трет*-бутил 4-(6-(циклопропилкарбамоил)-2-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,25 г, 6,24 ммоль) в хлориде водорода (4 M в 1,4-диоксане, 30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×80 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% аммиаком (7 N в метаноле) в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,58 г, 97%). ЖХМС рассчитано для C₁₄H₂₁N₄O (M+H)⁺ m/z=261,2; найдено 261,2.

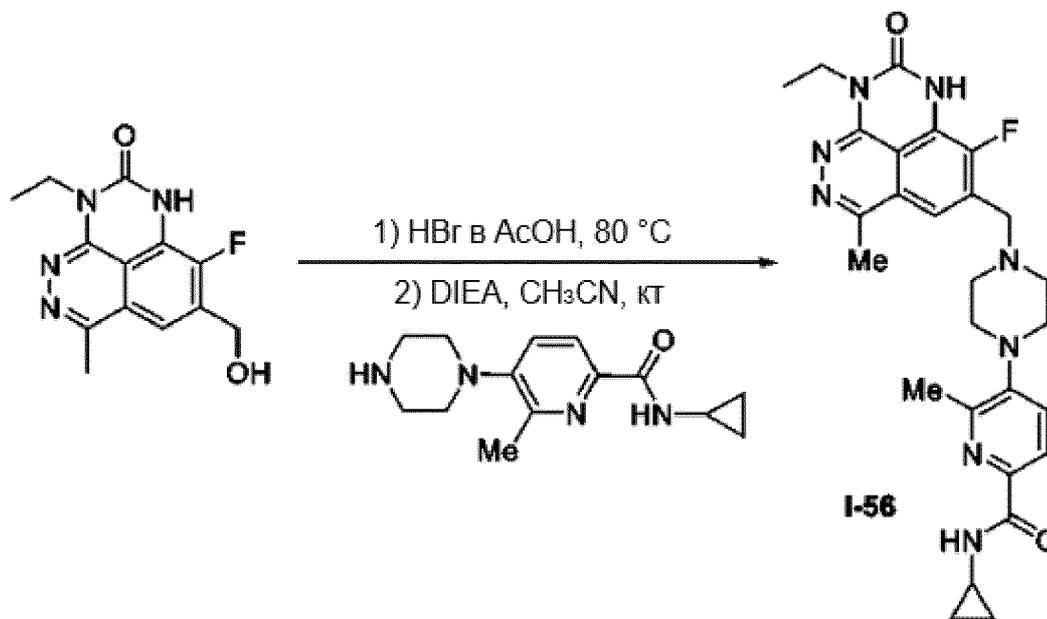
Стадия 4: N-циклопропил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-55)

К 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-ону (пример 35, стадия 7: 150 мг, 0,46 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (5 мл), затем *N*-циклопропил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (144,13 мг, 0,55 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (596 мг, 4,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта, который далее очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), от 10% до 50% за 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (192,5 мг). ЖХМС рассчитано для C₂₆H₃₀FN₈O₂ (M+H)⁺ m/z=505,2; получено 505,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,77 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,63-3,58

(м, 4H), 3,29-3,25 (м, 4H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,86-0,81 (м, 2H), 0,68-0,64 (м, 2H).

Пример 56: *N*-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (**I-56**)

Схема 56

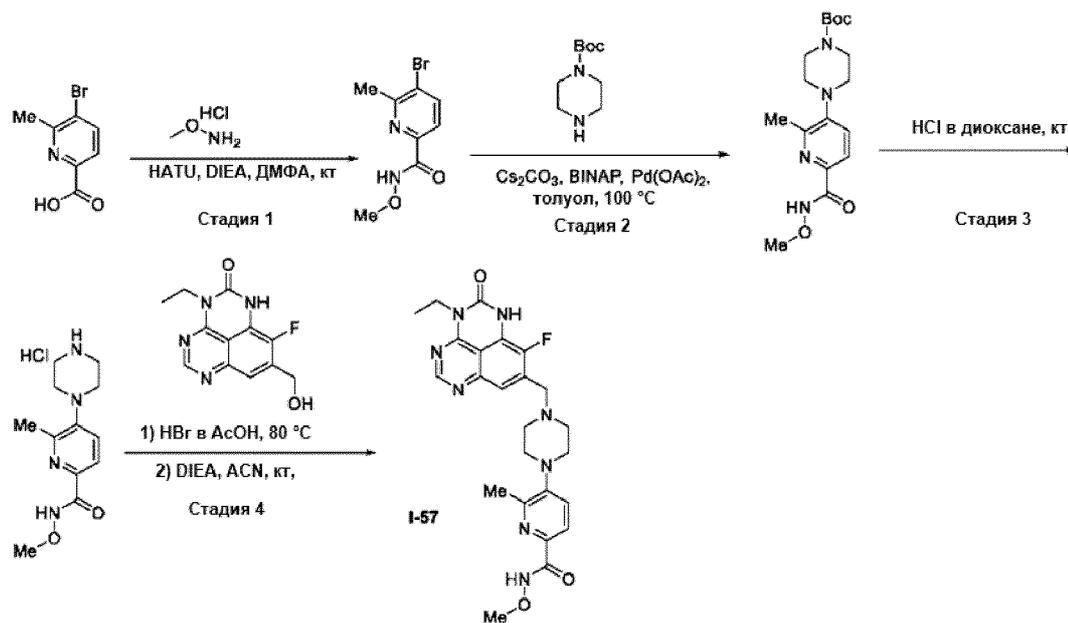


К 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-3-метил-7H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-8(9H)-ону (пример 54, стадия 8: 25 мг, 0,09 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (3 мл); затем *N*-циклопропил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамид (пример 55, стадия 3: 26 мг, 0,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (117 мг, 0,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта, который далее очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), от 10% до 50% в течение 20 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (8,5 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{32}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=519,3; получено 519,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,29 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,51-3,48 (м, 4H), 3,29-3,26 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,87-0,81 (м, 2H), 0,67-0,64 (м, 2H).

Пример 57: 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-

де[хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-6-метилпиколинамид (I-57)

Схема 57



Стадия 1: 5-Бром-N-метокси-6-метилпиколинамид

К раствору 5-бром-6-метилпиколиновой кислоты (1 г, 4,63 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (2,11 г, 5,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (2,99 г, 23,15 ммоль), а затем *O*-метилгидроксиламина гидрохлорид (0,58 г, 6,94 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,9 г, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_{10}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺ $m/z=245,0$; получено 245,0.

Стадия 2: Трет-бутил 4-(6-(метоксикарбамоил)-2-метилтиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 5-бром-*N*-метокси-6-метилпиколинамид (450 мг, 1,84 ммоль), карбонат цезия (1197 мг, 3,67 ммоль), рацемическую смесь 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (172 мг, 0,28 ммоль), ацетат палладия (41 мг, 0,18 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (513 мг, 2,75 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли толуол (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с

получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (123 мг, 19%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{27}N_4O_4$ (M+H)⁺ m/z=351,2; получено 351,4.

Стадия 3: N-метокси-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида гидрохлорид

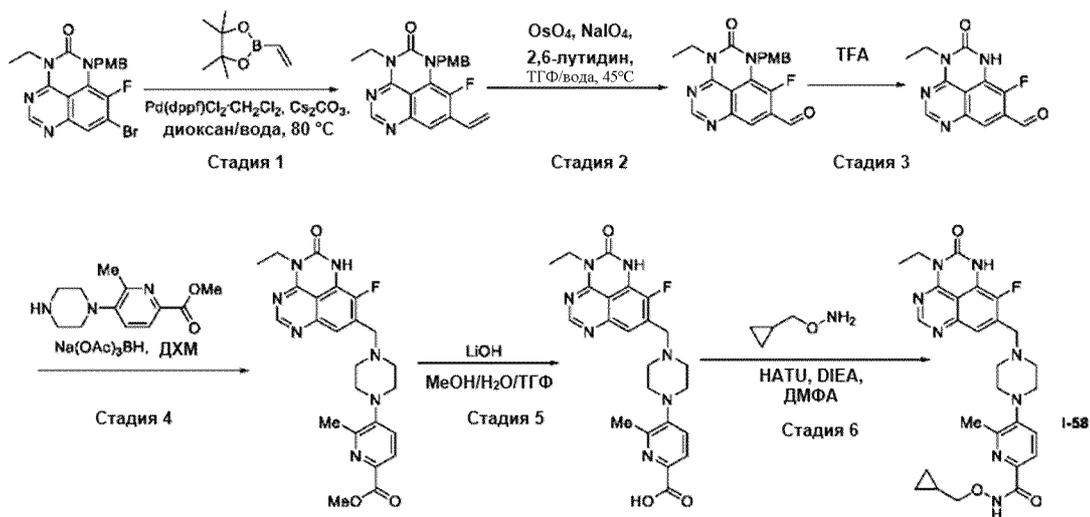
Смесь *трет*-бутил 4-(6-(метоксикарбамоил)-2-метилпиримидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (123 мг, 0,35 ммоль) в хлориде водорода (4 М в 1,4-диоксане, 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали с получением белого твердого вещества (100 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=251,2; получено 251,3.

Стадия 4: 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-6-метилпиколинамид (I-57)

К 3-этил-9-фтор-8-(гидроксиметил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-ону (пример 35, стадия 7: 100 мг, 0,38 ммоль) добавляли бромистый водород (33% масс. раствор в ледяной кислоте, 3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли ацетонитрил (5 мл); затем гидрохлорид *N*-метокси-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (100 мг, 0,35 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (492 мг, 3,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта, который далее очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), от 10% до 50% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества (111,8 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{28}FN_8O_3$ (M+H)⁺ m/z=495,2; получено 495,3; ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,81 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,34 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,65-3,61 (м, 4H), 3,31-3,24 (м, 4H), 2,61 (с, 3H), 1,36 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 58: N-(циклопропилметокси)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-58)

Схема 58



Стадия 1: 3-Этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-8-винил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он

В круглодонную колбу объемом 500 мл, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 8-бром-3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-он (пример 35, стадия 6: 5,85 г, 13,56 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,11 г, 1,36 ммоль), винилбороновой кислоты пинаколовый эфир (6,89 г, 27,13 ммоль) и карбонат цезия (8,84 г, 27,13 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли 1,4-диоксан (100 мл) с последующим добавлением воды (20 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (295 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме. Неочищенное твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта в виде слегка желтоватого твердого вещества (3,00 г, 58%). ЖХМС рассчитано для C₂₁H₂₀FN₄O₂ (M+H)⁺ m/z=379,2; получено 379,2.

Стадия 2: 3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегид

К 3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-8-винил-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-2(3H)-ону (4,70 г, 12,42 ммоль) добавляли ТГФ (90 мл) и воду (30 мл) при комнатной температуре. Затем добавляли перйодат натрия (13,28 г, 62,1 ммоль), а затем тетраоксид осмия (4% в воде, 3,25 мл, 0,50 ммоль) и 2,6-диметилпиридин (2,86 мл, 24,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °С в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (200 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой (250 мл). К осадку добавляли воду (800 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили на воздухе с получением желаемого продукта в виде слегка желтоватого твердого вещества (3,92 г, 83%). ЖХМС рассчитано для C₂₀H₁₈FN₄O₃ (M+H)⁺ m/z=381,1; получено 381,1.

Стадия 3: 3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегид

К 3-этил-9-фтор-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегиду (3,92 г, 10,31 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (100,0 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 75 °С в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли дихлорметан (50 мл) и воду (300 мл). Отделенную водную фазу нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH от 7 до 8. Полученную смесь экстрагировали 10% метанолом в дихлорметане (8 × 200 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением желаемого продукта в виде слегка желтоватого твердого вещества (1,98 г, 72%). ЖХМС рассчитано для C₁₂H₁₀FN₄O₂ (M+H)⁺ m/z=261,1; получено 261,1.

Стадия 4: Метил 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинат

К перемешиваемой смеси 3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (817 мг, 3,14 ммоль) и метил 6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколината (промежуточное соединение 7: 923 мг, 3,92 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли метанол (5 мл), а затем уксусную кислоту (19 мг, 0,31 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,66 г, 12,56 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 часов, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (950 мг, 63%). ЖХМС рассчитано для C₂₄H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺ m/z=480,2; получено 480,1.

Стадия 5: 5-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколиновая кислота

К смеси метил 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколината (850 мг, 1,77 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли тетрагидрофуран (2 мл) и воду (3 мл). Затем добавляли моногидрат гидроксида лития (149 мг, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток нейтрализовали хлоридом водорода (1 M, 3,6 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали с получением неочищенного желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,95 г), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C₂₃H₂₅FN₇O₃ (M+H)⁺ m/z=466,2; получено 466,2.

Стадия 6: N-(циклопропилметокси)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-58)

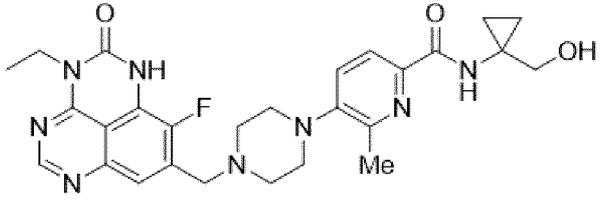
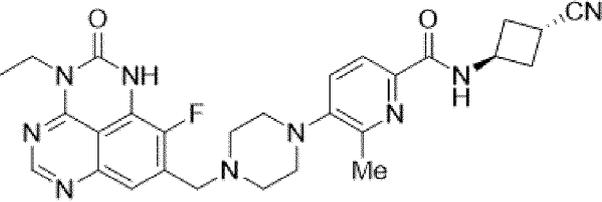
В пробирку добавляли 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколиновую кислоту (12,00 мг, 0,026

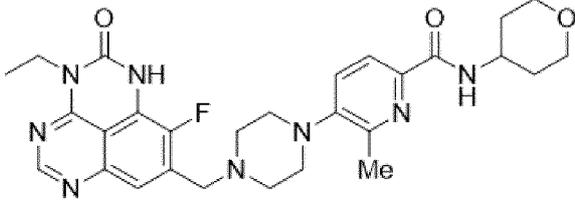
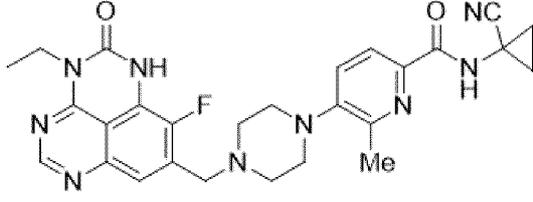
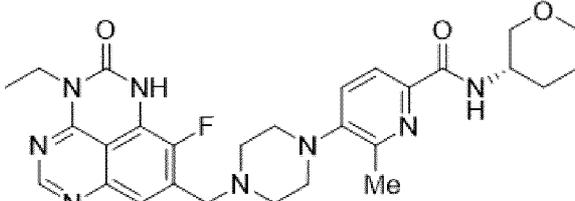
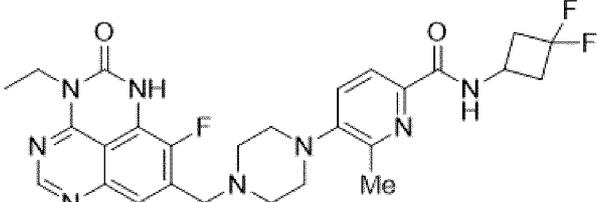
ммоль), *O*-(циклопропилметил)гидроксиламина гидрохлорид (4,78 мг, 0,039 ммоль) и [диметиламино(триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метиле]н]-диметил-аммония гексафторфосфат (14,70 мг, 0,039 ммоль). Добавляли ДМФА (0,5 мл), а затем *N,N*-диизопропилэтиламин (17,0 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 7 мин). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C₂₇H₃₂FN₈O₃ (M+H)⁺ m/z=535,3; получено 535,3.

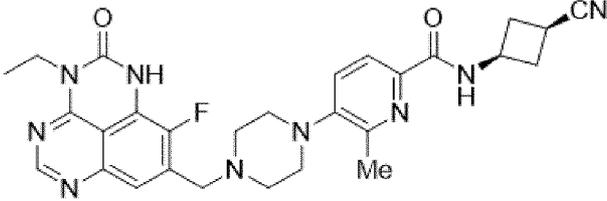
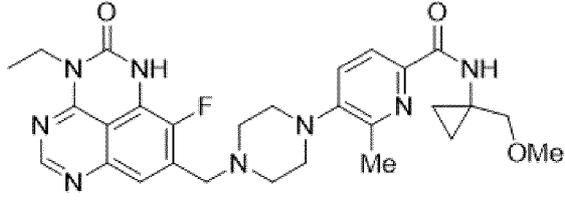
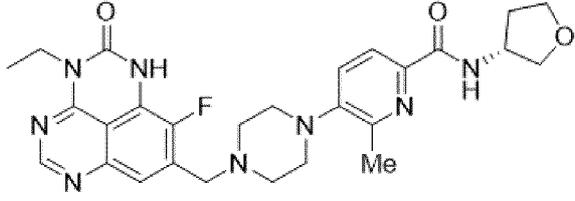
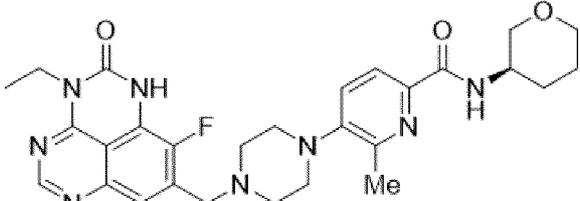
Примеры 59-78.

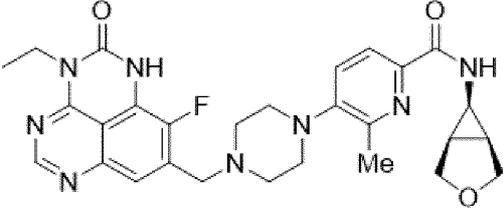
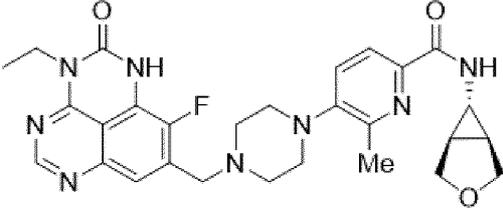
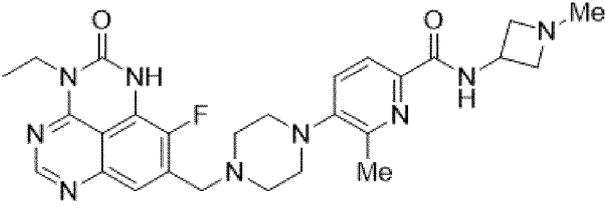
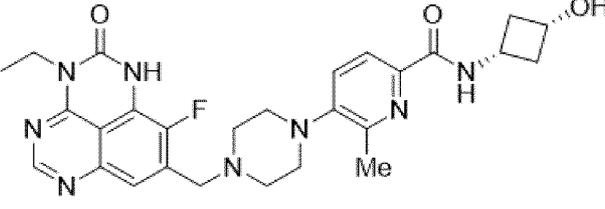
Примеры 59-78 в таблице 3 были получены в соответствии с процедурой, описанной в примере 58, с использованием соответствующих аминов вместо *O*-(циклопропилметил)гидроксиламина гидрохлорида.

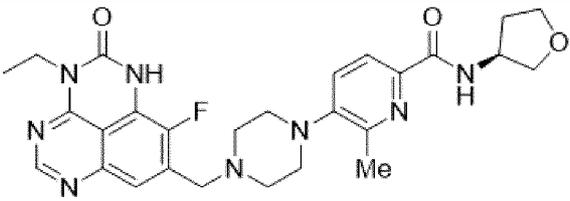
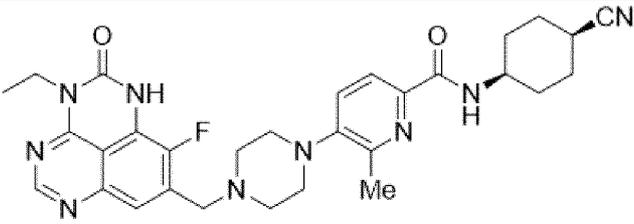
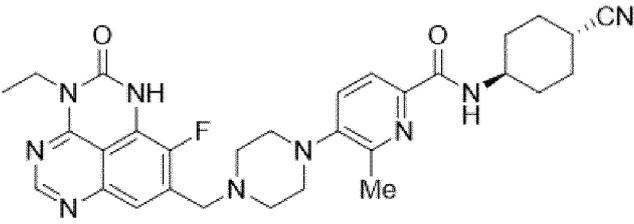
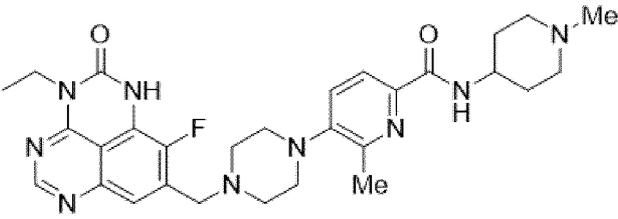
Таблица 3.

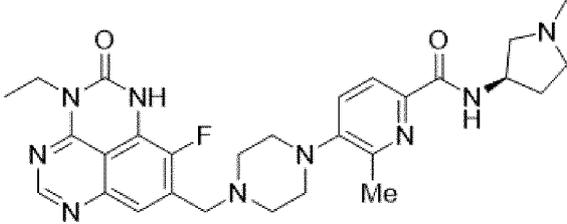
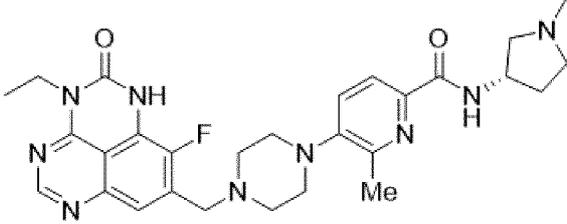
Пример	Химическая структура и Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺ m/z
59	 <p>5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-6-метилпиколинамид</p>	535,3
60	 <p>N-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-цианоциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	544,3

61	 <p>5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиколинамид</p>	549,3
62	 <p>N-(1-цианоциклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	530,2
63	 <p>(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиколинамид</p>	549,3
64	 <p>N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	555,2

65	 <p>N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	544,3
66	 <p>5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-6-метилпиколинамид</p>	549,3
67	 <p>(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиколинамид</p>	535,3
68	 <p>(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиколинамид</p>	549,3

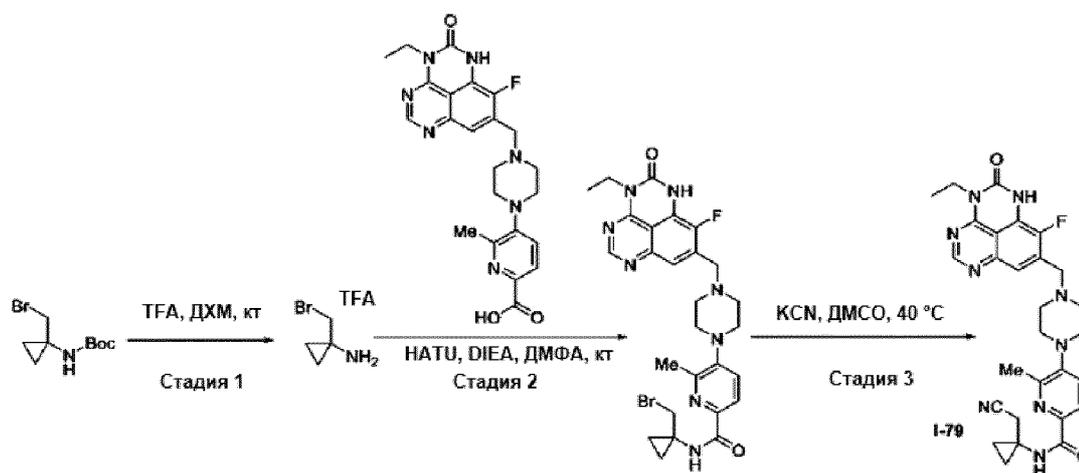
69	 <p>N-((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	547,3
70	 <p>N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	547,3
71	 <p>5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиколинамид</p>	534,3
72	 <p>5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-6-метилпиколинамид</p>	535,3

73	 <p>(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиколинамид</p>	535,3
74	 <p>N-((1s,4s)-4-цианоциклогексил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	572,3
75	 <p>N-((1r,4r)-4-цианоциклогексил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид</p>	572,3
76	 <p>5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиколинамид</p>	562,3

77	 <p>(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиколинамид</p>	548,3
78	 <p>(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиколинамид</p>	548,3

Пример 79: N-(1-(цианометил)циклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-79)

Схема 79



Стадия 1: 1-(Бромметил)циклопропан-1-амин

К смеси *трет*-бутил (1-(бромметил)циклопропил)карбамата (300 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде светло-желтого масла (300 мг).

Стадия 2: N-(1-(бромметил)циклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-

дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид

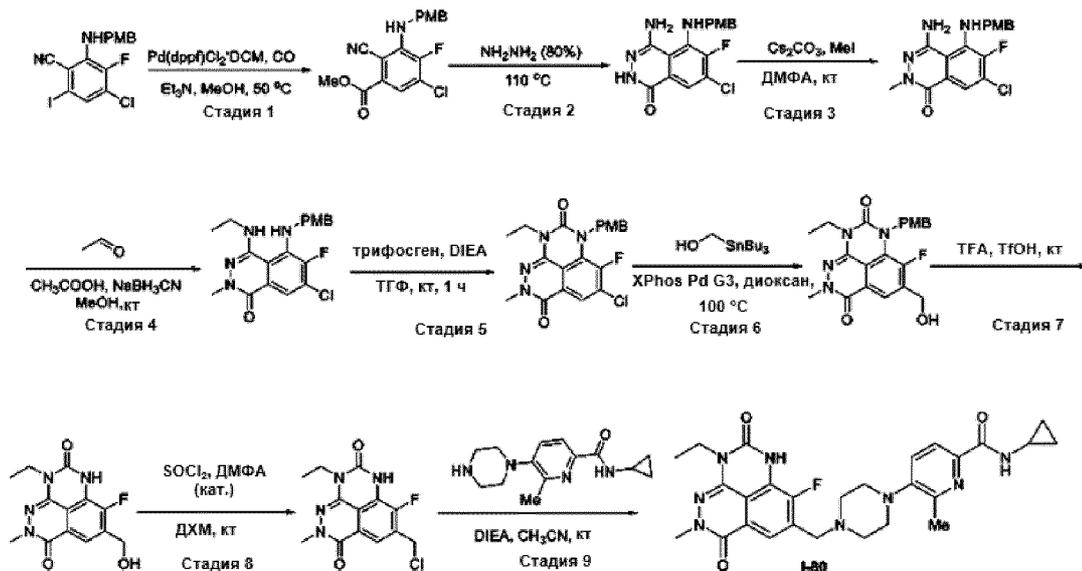
К смеси 5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколиновой кислоты (пример 58, стадия 5: 250 мг, 0,54 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N, N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (245 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли соль TFA 1-(бромметил)циклопропан-1-амина (170 мг, 0,64 ммоль), затем *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (347 мг, 2,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 часов, а затем разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (180 мг, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{31}BrFN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=597,2; получено 596,9.

Стадия 3: N-(1-(цианометил)циклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-79)

К смеси *N*-(1-(бромметил)циклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида (180 мг, 0,30 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли цианид калия (59 мг, 0,9 ммоль). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта, который далее очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), от 10% до 50% в течение 30 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{31}FN_9O_2$ (M+H)⁺ m/z=544,3; получено 544,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,78 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,63-3,59 (м, 4H), 3,29-3,24 (м, 4H), 2,95 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,02-1,00 (м, 4H).

Пример 80: N-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-2-метил-3,8-диоксо-2,7,8,9-тетрагидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-80)

Схема 80



Стадия 1: Метил 5-хлор-2-циано-4-фтор-3-((4-метоксибензил)амино)бензоат

В сосуд под давлением добавляли 4-хлор-3-фтор-6-иод-2-((4-метоксибензил)амино)бензонитрил (пример 54, стадия 3: 1 г, 2,4 ммоль), триэтиламин (1,21 г, 12 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)дихлорида с дихлорметаном (196 мг, 0,24 ммоль) и метанол (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере монооксида углерода (10 атм). После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом/дихлорметаном (3/1) в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде оранжевого твердого вещества (0,83 г, 99%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 2H), 6,90-6,87 (м, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,64 (д, *J*=2,7 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

Стадия 2: 4-Амино-7-хлор-6-фтор-5-((4-метоксибензил)амино)фталазин-1(2H)-он

Смесь метил 5-хлор-2-циано-4-фтор-3-((4-метоксибензил)амино)бензоата (400 мг, 1,15 ммоль) в гидразингидрате (80% в воде, 4 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде коричневого твердого вещества (300 мг, 75%). ЖХМС рассчитано для C₁₆H₁₃ClFN₄O₂ (M-H)⁻ m/z=347,1; получено 347,0.

Стадия 3: 4-Амино-7-хлор-6-фтор-5-((4-метоксибензил)амино)-2-метилфталазин-1(2H)-он

К раствору 4-амино-7-хлор-6-фтор-5-((4-метоксибензил)амино)фталазин-1(2H)-она (900 мг, 2,58 ммоль) и карбоната цезия (1,01 г, 3,1 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (10 мл) по каплям добавляли иодид метила (366 мг, 2,58 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (100

мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% этилацетатом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (400 мг, 43%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{17}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=363,1; получено 363,2.

Стадия 4: 7-Хлор-4-(этиламино)-6-фтор-5-((4-метоксибензил)амино)-2-метилфалазин-1(2H)-он

К смеси 4-амино-7-хлор-6-фтор-5-((4-метоксибензил)амино)-2-метилфалазин-1(2H)-она (300 мг, 0,83 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли ацетальдегид (55 мг, 1,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли уксусную кислоту (99 мг, 1,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного 1 часа. К указанной смеси добавляли цианоборгидрид натрия (104 мг, 1,65 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 20% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, 31%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{21}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z=391,1; получено 391,1.

Стадия 5: 5-Хлор-9-этил-6-фтор-7-(4-метоксибензил)-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-дион

К смеси 7-хлор-4-(этиламино)-6-фтор-5-((4-метоксибензил)амино)-2-метилфалазин-1(2H)-она (100 мг, 0,26 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (66 мг, 0,51 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (0,5 мл) порциями добавляли трифосген (76 мг, 0,26 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным хлоридом аммония. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (20% этилацетат в петролейном эфире) с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (50 мг, 47%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}ClFN_4O_3$ (M+H)⁺ m/z=417,1; получено 417,1.

Стадия 6: 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-7-(4-метоксибензил)-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-дион

В пробирку с завинчивающейся крышкой, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 5-хлор-9-этил-6-фтор-7-(4-метоксибензил)-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-дион (50 мг, 0,12 ммоль), XPhos Pd G3 (20 мг, 0,02 ммоль) и (трибутилстаннил)метанол (77 мг, 0,24 ммоль). Флакон закрывали пробкой с тефлоновой прокладкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс

повторяли в общей сложности три раза). Добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 30% этилацетатом в петролейном эфире с получением желаемого продукта в виде желтого масла. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{22}FN_4O_4$ (M+H)⁺ m/z=413,2; получено 413,2.

Стадия 7: 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-дион

К смеси 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-7-(4-метоксибензил)-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-диона (23 мг, 0,06 ммоль) в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (0,5 мл) добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали. Смесь нейтрализовали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (15 мг, 92%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{12}FN_4O_3$ (M-H)⁻ m/z=291,1; получено 291,0.

Стадия 8: 5-(Хлорметил)-9-этил-6-фтор-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-дион

К смеси 9-этил-6-фтор-5-(гидроксиметил)-7-(4-метоксибензил)-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-диона (13 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли тионилхлорид (32 мг, 0,27 ммоль) с последующим добавлением одной капли *N,N*-диметилформамида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем сконцентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества (15 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{11}ClFN_4O_2$ (M-H)⁻ m/z=309,1; получено 309,0.

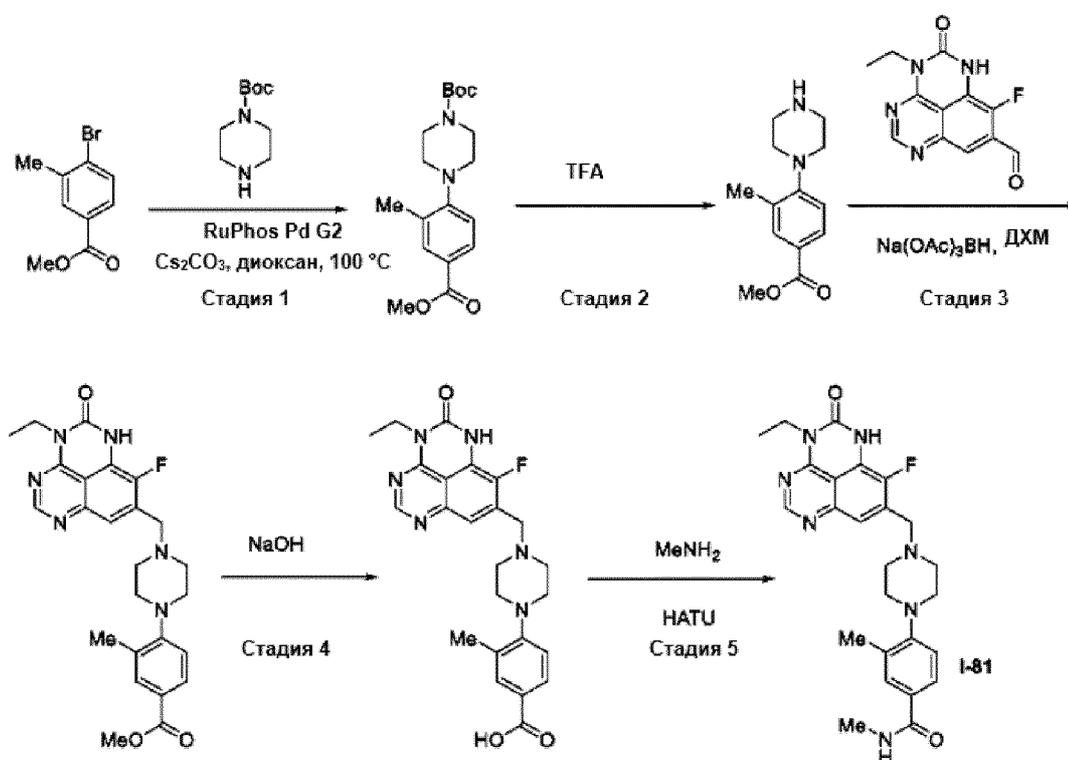
Стадия 9: N-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-2-метил-3,8-диоксо-2,7,8,9-тетрагидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилтиколинамид (I-80)

К смеси 5-(хлорметил)-9-этил-6-фтор-2-метил-2,9-дигидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-3,8(7H)-диона (15 мг, 0,05 ммоль) и *N*-циклопропил-6-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиколинамида (пример 55, стадия 3: 25 мг, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (125 мг, 0,97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали 10% метанолом в дихлорметане с получением неочищенного продукта, который далее очищали обращенно-

фазовой флэш-хроматографией со следующими условиями: колонка, С18 силикагель; подвижная фаза, ацетонитрил в воде (0,1% трифторуксусная кислота), от 10% до 40% в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{32}FN_8O_3$ $(M+H)^+$ $m/z=535,3$; получено 535,3. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,81 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,63-3,49 (м, 4H), 3,30-3,20 (м, 4H), 3,16 (с, 3H), 2,89-2,82 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,87-0,80 (м, 2H), 0,69-0,63 (м, 2H).

Пример 81: 4-[4-[(6-Этил-10-фтор-7-оксо-2,4,6,8-тетразатрицикло[7.3.1.0^{5,13}][тридека-1,3,5(13),9,11-пентаен-11-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,3-диметил-бензамид (I-81)

Схема 81



Стадия 1: трет-бутил 4-(4-метоксикарбонил-2-метил-фенил)пиперазин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли метил 4-бром-3-метилбензоат (2,00 г, 8,73 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,95 г, 10,48 ммоль), [2-(2-аминофенил)фенил]-хлор-палладий;дициклогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфан (1,36 г, 1,75 ммоль) и CS_2CO_3 (8,53 г, 26,19 ммоль). Колбу закрывали резиновой пробкой, откачивали воздух и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Добавляли 1,4-диоксан (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-50% EtOAc в гексане) с получением желаемого продукта (1,89 г, 65%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=335,2$ получено 335,2.

Стадия 2: Метил 3-метил-4-пиперазин-1-ил-бензоат

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4-метоксикарбонил-2-метил-фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,80 г, 5,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TFA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли насыщ. водный раствор NaHCO_3 (50 мл) с последующим добавлением воды (50 мл). Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (1,20 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=235,1$; получено 235,1.

Стадия 3: Метил 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензоат

К перемешиваемому раствору 3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (пример 58, стадия 3: 250 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метил 3-метил-4-пиперазин-1-ил-бензоат (236 мг, 1,01 ммоль), а затем триэтиламин (145,8 мг, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (488 мг, 2,31 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов реакционную смесь разбавляли насыщ. водным раствором NaHCO_3 (10 мл). Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали водой и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (280 мг, 61%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=479,2$; получено 479,1.

Стадия 4: 4-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензойная кислота

К перемешиваемому раствору метил 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензоата (250 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли MeOH (1 мл), затем 2M водный NaOH (1,31 мл, 2,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали 4N водной HCl (1 мл). Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (172 мг, 71%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z=465,2$; получено 465,1.

Стадия 5: 4-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,3-диметилбензамид (I-81)

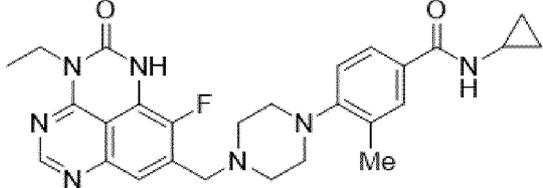
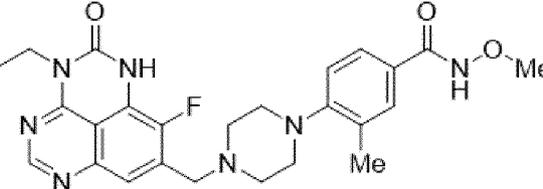
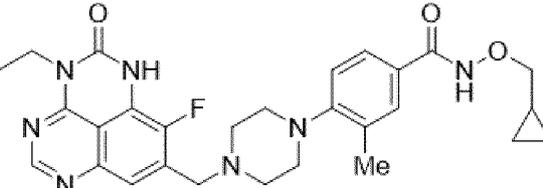
К раствору 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензойной кислоты (15,0 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]ен]-диметиламмония гексафторфосфат (18,4 мг, 0,05 ммоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (28,2 мкл, 0,16 ммоль) и метиламин (2,0 M в ТГФ) (30 мкл, 0,06

ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 7 мин). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{29}FN_7O_2$ (M+H)⁺ m/z=478,2; получено 478,2.

Примеры 82-84.

Примеры 82-84 в таблице 4 были получены в соответствии с процедурой, описанной в примере 81, с использованием соответствующих аминов вместо метиламина.

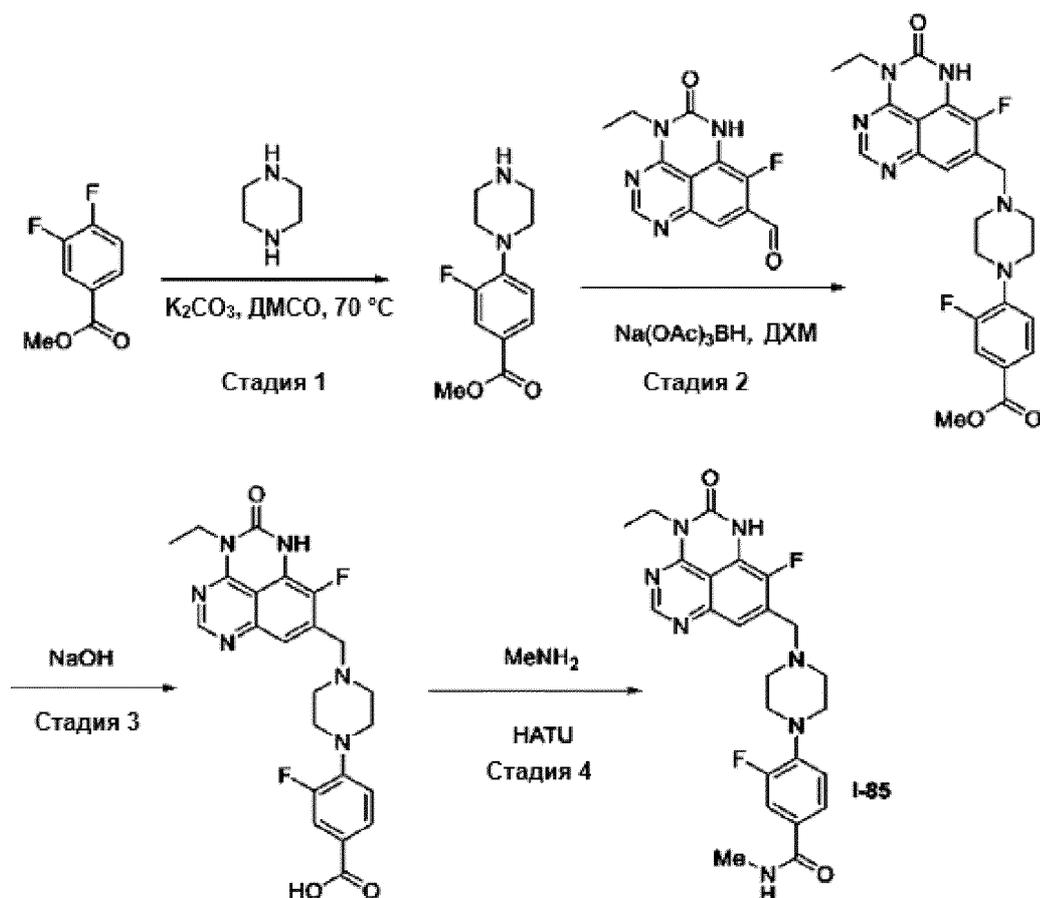
Таблица 4.

Пример	Химическая структура и Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺ m/z
82	 <p data-bbox="368 1070 1214 1211">N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамид</p>	504,3
83	 <p data-bbox="368 1458 1214 1599">4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-3-метилбензамид</p>	494,2
84	 <p data-bbox="389 1845 1193 1986">N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамид</p>	534,3

Пример 85: 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-

де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид (I-85)

Схема 85

*Стадия 1: Метил 3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)бензоат*

К перемешиваемому раствору метил 3,4-дифторбензоата (5,00 г, 29,05 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли пиперазин (3,75 г, 43,57 ммоль) и K_2CO_3 (10,04 г, 72,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (100 мл). Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (5,90 г, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{16}FN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=239,1; получено 239,1.

Стадия 2: Метил 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензоат

К перемешиваемому раствору 3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (пример 58, стадия 3: 250 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метил 3-фтор-4-пиперазин-1-ил-бензоат (251,8 мг, 1,06 ммоль), а затем триэтиламин (145,8 мг, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (488 мг, 2,31 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов реакционную смесь разбавляли насыщ. водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали водой и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (265 мг, 57%). ЖХМС рассчитано для

$C_{24}H_{25}F_2N_6O_3(M+H)^+$ $m/z=483,2$; получено 483,1.

Стадия 3: 4-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензойная кислота

К перемешиваемому раствору метил 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензоата (250 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли MeOH (1 мл) с последующим добавлением 2M водного NaOH (1,31 мл, 2,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали 4N водной HCl (1 мл). Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (144 мг, 59%). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3 (M+H)^+$ $m/z=469,2$; получено 469,1.

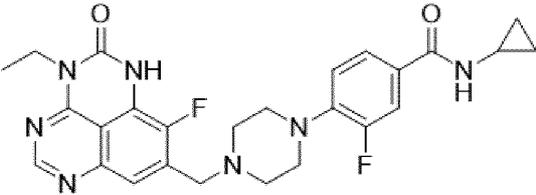
Стадия 4: 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамид (I-85)

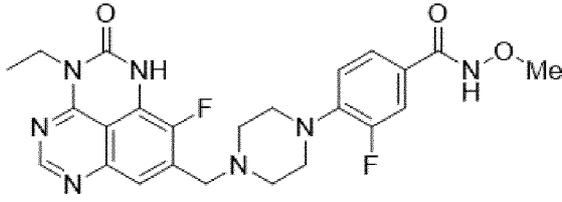
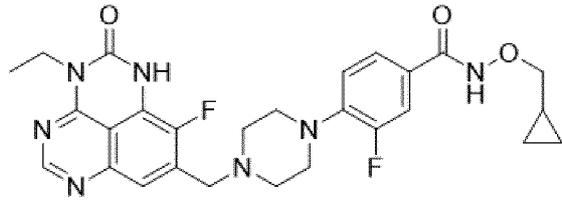
К раствору 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензойной кислоты (15 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилен]-диметиламмония гексафторфосфат (18,4 мг, 0,05 ммоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (28,2 мкл, 0,16 ммоль) и метиламин (2,0 M в ТГФ) (30 мкл, 0,06 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 7 мин). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{26}F_2N_7O_2 (M+H)^+$ $m/z=482,2$; получено 482,1.

Примеры 86-88.

Примеры 86-88 в таблице 5 были получены в соответствии с процедурой, описанной в примере 85, с использованием соответствующих аминов вместо метиламина.

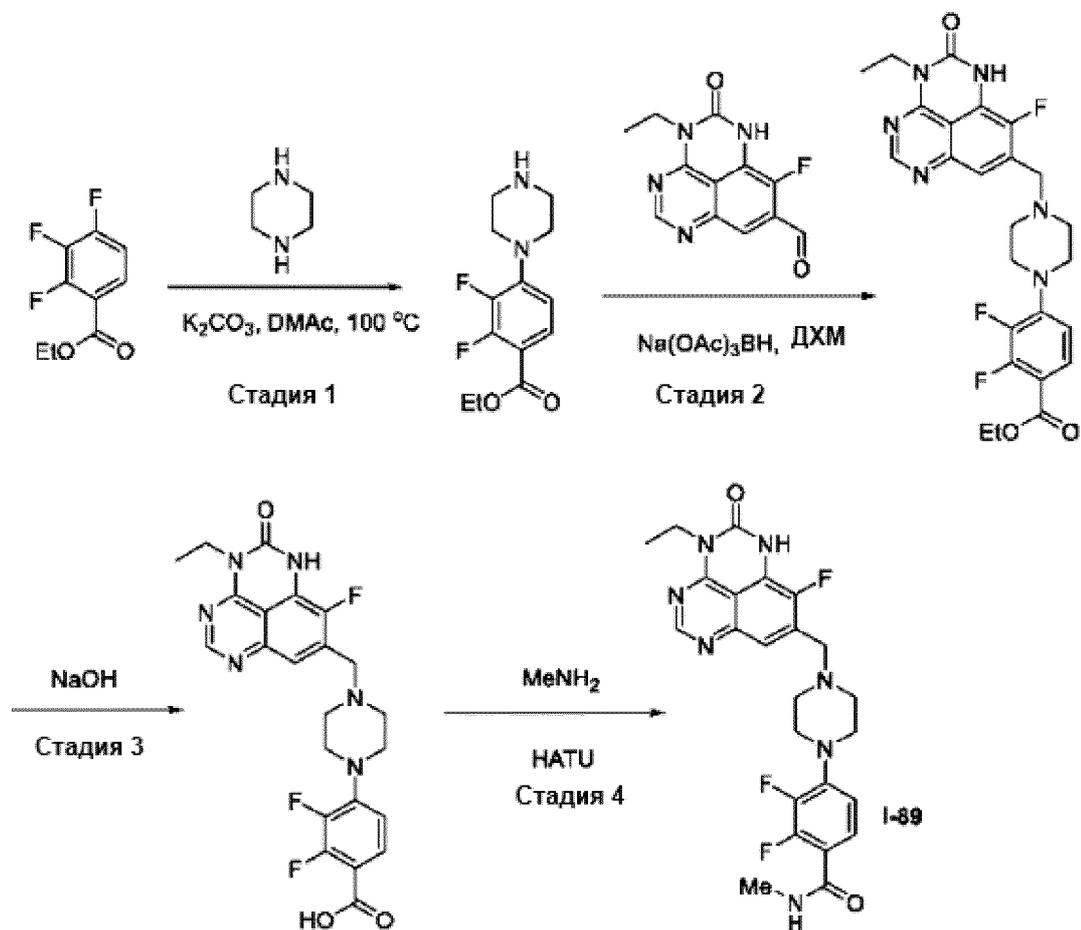
Таблица 5.

Пример	Химическая структура и Наименование	ЖХМС (M+H) ⁺ m/z
86	 <p>N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-</p>	508,2

	фторбензамид	
87	 <p>4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метоксибензамид</p>	498,2
88	 <p>N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамид</p>	538,2

Пример 89: 4-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид (I-89)

Схема 89



Стадия 1: этил 2,3-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)бензоат

К перемешиваемому раствору этил 2,3,4-трифторбензоата (1,00 г, 4,90 ммоль) в DMAc (10 мл) добавляли пиперазин (1,27 г, 14,70 ммоль) и K_2CO_3 (1,69 г, 12,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,10 г), который был использован непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{17}F_2N_2O_2$ (M+H)⁺ m/z=271,1; получено 271,1.

Стадия 2: Этил 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензоат

К перемешиваемому раствору 3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-карбальдегида (пример 58, стадия 3: 250 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли этил 2,3-дифтор-4-(пиперазин-1-ил)бензоат (285,6 мг, 1,06 ммоль), а затем триэтиламин (145,8 мг, 1,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (488 мг, 2,31 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов реакционную смесь разбавляли насыщ. водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали водой и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (277 мг, 56%). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{26}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=515,2; получено 515,1

Стадия 3: 4-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензойная кислота

К перемешиваемому раствору этил 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензоата (250 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли MeOH (1 мл) с последующим добавлением 2M водного NaOH (1,21 мл, 2,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали 4N водной HCl (1 мл). Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (133 мг). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{22}F_3N_6O_3$ (M+H)⁺ m/z=487,2; получено 487,1.

Стадия 4: 4-(4-((3-Этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамид (I-89)

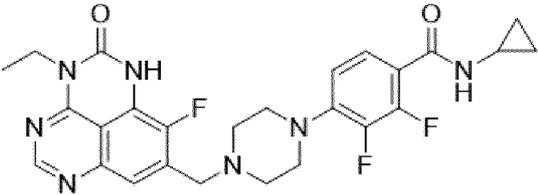
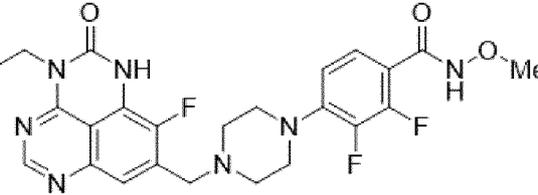
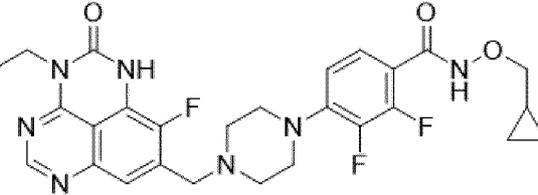
К раствору 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензойной кислоты (15 мг, 0,03 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]ен]-диметиламмония гексафторфосфат (18,4 мг, 0,05 ммоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (28,2 мкл, 0,16 ммоль) и метиламин (2,0 M в ТГФ) (30 мкл, 0,06 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную

смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 7 мин). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{24}H_{25}F_3N_7O_2$ $(M+H)^+$ $m/z=500,2$; получено 500,1.

Примеры 90-92.

Примеры 90-92 в таблице 6 были получены в соответствии с процедурой, описанной в примере 89, с использованием соответствующих аминов вместо метиламина.

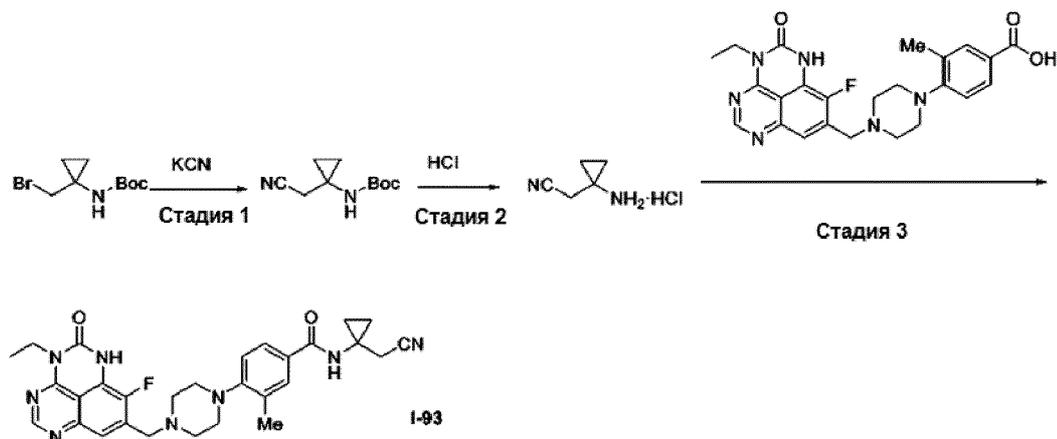
Таблица 6.

Пример	Химическая структура и Наименование	ЖХМС $(M+H)^+$ m/z
90	 <p>N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамид</p>	526,2
91	 <p>4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метоксибензамид</p>	516,2
92	 <p>N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамид</p>	556,2

Пример 93: N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-

метилбензамид (I-93)

Схема 93

*Стадия 1: трет-бутил N-[1-(цианометил)циклопропил]карбамат*

К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-(бромметил)циклопропил]карбамата (500,00 мг, 2,00 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли цианид калия (390,49 мг, 6,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (385 мг). ЖХМС рассчитано для C₁₀H₁₇N₂O₂ (M+H)⁺ m/z=197,1; получено 197,1.

Стадия 2: 2-(1-Аминоциклопропил)ацетонитрила гидрохлорид

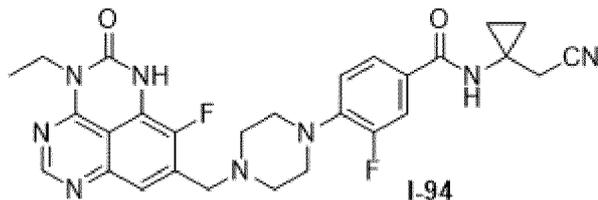
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-(цианометил)циклопропил]карбамата (150 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4N HCl в диоксане (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением желаемого продукта (77 мг, 76%).

Стадия 3: N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамид (I-93)

К раствору 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензойной кислоты (пример 81, стадия 4: 20 мг, 0,04 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли [диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]ен-диметиламмония гексафторфосфат (24,5 мг, 0,06 ммоль), N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (37,6 мкл, 0,22 ммоль) и 2-(1-аминоциклопропил)ацетонитрила гидрохлорид (11,4 мг, 0,09 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка Sunfire prep C18; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В в течение 7 мин). Элюированные фракции собирали и лиофилизировали с получением соли TFA

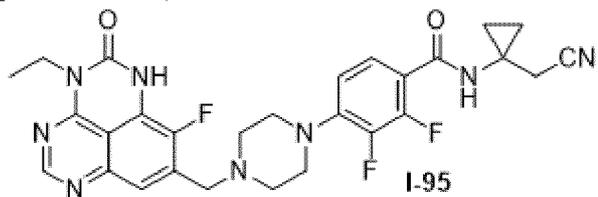
желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{32}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=543,3; получено 543,3.

Пример 94: N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамид (I-94)



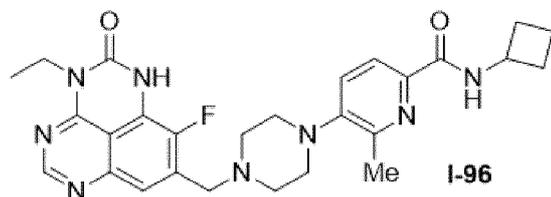
Пример 94 получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 93, используя 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензойную кислоту (пример 85, стадия 3). ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{29}F_2N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=547,2; получено 547,2.

Пример 95: N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамид (I-95)



Пример 95 получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 93, используя 4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензойную кислоту (пример 89, стадия 3). ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{28}F_3N_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=565,2; получено 565,2.

Пример 96: N-циклобутил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамид (I-96)



Пример 96 получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 58, используя циклобутиламина гидрохлорид вместо O-(циклопропилметил)гидроксиламина гидрохлорида. ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{32}FN_8O_2$ (M+H)⁺ m/z=519,3; найдено 519,3.

Пример А. Измерение ПАРилирования в клетках PARP1 ДТ и клетках с нокаутом методом внутриклеточного вестерн-блоттинга

Целью этого клеточного анализа является измерение эффективности и селективности синтезированных ингибиторов PARP в подавлении ПАРилирования,

индуцированного пероксидом водорода, в клетках с экспрессией PARP1 и без нее. В этом анализе использовалось несколько линий клеток. Линия клеток НЕК-293Т человека с нокаутом *PARP1* (№ab266598) была приобретена у Abcam, а ее соответствующий контроль широкого типа - это линия клеток НЕК-293Т дикого типа человека (№ab255449). Изогенные линии клеток HAP1 с геном *PARP1* и без него (№HZGHC003943c006) были приобретены у Horizon Discovery. Клетки HeLa (широкого типа с геном PARP1) были приобретены у ATCC. Клетки культивировали с использованием полной среды, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. За день до анализа клетки высевали в 96-луночные планшеты с плотностью 20 000 клеток на лунку в 100 мкл полной среды. Соединения растворяли в ДМСО и разбавляли до рабочих концентраций с помощью полной среды. Клетки предварительно обрабатывали соединениями в течение 30 мин, а затем стимулировали 10 мМ пероксидом водорода в течение 15 мин. После стимуляции клетки немедленно фиксировали ледяным метанолом в течение 20 мин. После фиксации клетки промывали буфером 1X PBST 3 раза по 5 мин каждый раз для удаления остаточного метанола. Клетки блокировали в течение 2 часов при комнатной температуре в блокирующем буфере (LI-COR Biosciences, №927-70001). Первичное антитело разводили в буфере-разбавителе (LI-COR Biosciences, №927-75001, 1:200) по 50 мкл на лунку. Клетки инкубировали с первичным антителом при 4°C в течение 18 часов. Затем лунки промывали 1X PBST 3 раза по 5 мин каждый раз. Вторичное козье антитело к IgG мыши IRDye® 680RD (H+L) разбавляли в соотношении 1/2000 с помощью буфера-разбавителя и добавляли по 100 мкл на лунку. Инкубацию вторичных антител проводили в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем клетки промывали 1X PBST 3 раза по 5 мин каждый раз. Сигнал обнаруживали и анализировали с помощью системы визуализации LI-COR Odyssey DLx. Данные собирали и дополнительно обрабатывали с использованием GraphPad Prism для оценки IC₅₀.

Результаты анализа, описанного выше для HeLa_ДТ, представлены в таблице 2. Соединения, представленные в настоящем изобретении, показали значения IC₅₀ в следующих диапазонах:

- A: IC₅₀ ≤ 10 нМ;
- B: 10 нМ < IC₅₀ ≤ 100 нМ;
- C: 100 нМ < IC₅₀ ≤ 500 нМ;
- D: 500 нМ < IC₅₀ ≤ 1000 нМ;
- E: 1000 нМ < IC₅₀ ≤ 10 000 нМ.

Таблица 2.

Соединение	HeLa_WT_IC ₅₀ (нМ)
I-1	A
I-2	B
I-3	C
I-4	A

Соединение	HeLa_WT_IC₅₀ (нМ)
I-5	B
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	C
I-10	B
I-11	B
I-12	A
I-13	A
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A
I-22	A
I-23	A
I-24	A
I-25	A
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	A

Соединение	HeLa_WT_IC₅₀ (нМ)
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	A
I-49	A
I-50	A
I-51	B
I-52	A
I-54	A
I-55	A
I-56	A
I-57	A
I-58	A
I-59	A
I-60	A
I-62	A
I-63	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-69	B
I-70	A
I-71	A
I-73	A
I-74	B
I-75	B

Соединение	HeLa_WT_IC ₅₀ (нМ)
I-77	В
I-78	А
I-79	А
I-80	В
I-82	А
I-86	В
I-90	А
I-93	А
I-94	А
I-95	В
I-96	А

Пример В. Высококонцентное измерение визуализации ПАРилирования в клетках с геном PARP1 и без него

Целью этого клеточного анализа является измерение ингибирующей активности ингибиторов PARP в отношении ПАРилирования, индуцированного пероксидом водорода, в клетках с геном *PARP1* и без него. В этом анализе были протестированы несколько линий клеток с различным генетическим фоном. Описанный ниже протокол предназначен для клеток HeLa. Соединения растворяли в ДМСО и хранили при -20°C в целях длительного хранения. Анализ проводили с использованием 96-луночных планшетов с плотностью 10 000-20 000 клеток на лунку. Клетки культивировали в течение ночи перед обработкой соединениями и стимуляцией пероксидом водорода. Соединения разводили с использованием полной среды до конечных концентраций и добавляли к клеткам за 30 мин до стимуляции пероксидом водорода. Сигнал ПАРилирования индуцировали с помощью пероксида водорода в конечной концентрации 10 мМ в течение 15 мин. После индукции сигнала клетки немедленно фиксировали с помощью ледяного метанола в течение 20 мин. Затем эти клетки промывали 3 раза с помощью буфера 1X PBST, по 5 мин каждый раз, чтобы удалить остаточный метанол. Затем планшеты блокировали в течение 2 часов в блокирующем буфере (5% козьей сыворотки и 0,1% Triton X-100 в PBST). Первичное антитело (клон 10H от Trevigen) разбавляли до конечной концентрации 5 мкг/мл с помощью блокирующего буфера. Первичные антитела добавляли по 50 мкл на лунку. Планшеты выдерживали при 4°C в течение 18 часов без встряхивания. Затем клетки промывали буфером 1X PBST 3 раза по 5 мин каждый раз. Вторичные козы антитела к IgG мыши (H+L), F(ab')₂ фрагмент (коъюгат Alexa Fluor® 488) были приобретены у Cell Signaling Technology. Вторичные антитела разбавляли в соотношении 1/2000 с использованием блокирующего буфера и добавляли по 50 мкл на лунку. Инкубацию вторичных антител проводили в течение 1 часа при комнатной температуре с легким орбитальным встряхиванием. Затем клетки промывали буфером 1X

PBST 3 раза по 5 мин каждый раз. Окрашивание ядер проводили с использованием DAPI. Флуоресцентные изображения получали с использованием системы визуализации PICO с объективом 10X. Изображения анализировали с использованием программного обеспечения CellReporterXpress Image Acquisition and Analysis, приобретенного у Molecular Devices. Данные переносили и дополнительно обрабатывали с использованием GraphPad Prism для оценки IC50.

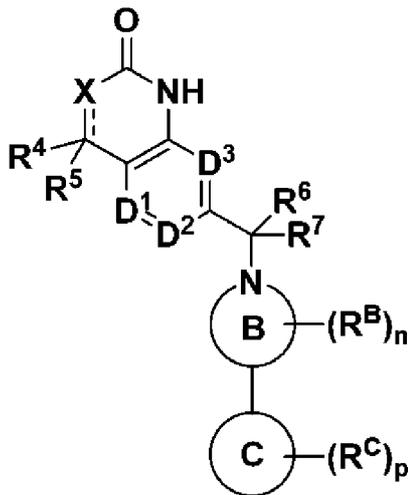
Пример С. Измерение цитотоксичности в изогенных клетках BRCA2 с применением Cell-titer Glo

Целью этого клеточного анализа является измерение цитотоксичности и активности уничтожения клеток выбранных ингибиторов PARP1 в изогенных клетках DLD1 с генами *BRCA2* и без них. Линия клеток DLD1 с нокаутом *BRCA2* (№HD 105-007) и ее изогенный контроль широкого типа были приобретены у Horizon Discovery. Клетки культивировали в полной среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и пенициллин-стрептомицин. За день до анализа клетки высевали по 50-300 клеток на лунку в 96-луночные планшеты. Соединения растворяли в ДМСО, разбавляли в полной среде до рабочих концентраций и добавляли в каждую лунку. Обработка длилась 7 дней. По окончании этого анализа добавляли реагенты Promega Cell-titer Glo (#G7573) по 100 мкл на лунку. Планшеты выдерживали на орбитальном шейкере в течение 2 мин. Затем эти планшеты выдерживали в инкубаторе с CO₂ в течение еще 10 минут. Сигнал люминесценции измеряли с помощью устройства для считывания планшетов i3x. Затем данные анализировали с помощью GraphPad Prism для оценки IC50.

Хотя мы описали ряд вариантов осуществления этого изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по данному изобретению. Следовательно, следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле I



I

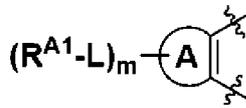
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

----- представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой $-C(R^1)=$, $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$ в зависимости от валентности; если X представляет собой $-C(R^1)=$, то применимо одно из (i)-(iii):

(i) R^5 отсутствует;

R^1 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A представляет собой 5-членный частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

(ii) R^5 отсутствует;

R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоцикла или 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

(iii) R^5 отсутствует;

D^1 представляет собой S или NR, а D^2 отсутствует;

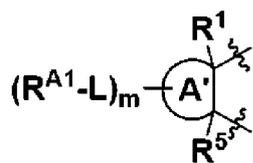
когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$:

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической

группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^2 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A' представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^a представляет собой водород или $-L^{R3}-R^3$;

L^{R3} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-OR$, $-SR$,

-N(R)₂, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R⁴ и R⁵ вместе с атомом углерода *C, к которому они присоединены, образуют *C=O, *C=S, *C=NR^L или необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R⁵ отсутствует; R⁴ и L^{D1}-R⁸ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^L представляет собой водород, -CN, -OR^{L1} или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил;

R^{L1} представляет собой водород, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C₁₋₆ алифатическую группу;

каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆ алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или

частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

D^1 представляет собой $C-L^{D^1}-R^8$, N, NR или S;

D^2 отсутствует, представляет собой $C-L^{D^2}-R^9$ или N, причем, когда D^1 представляет собой S или NR, D^2 отсутствует;

D^3 представляет собой CR^{10} или N;

L^{D^1} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

L^{D^2} представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

R^8 представляет собой водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, -CN, -OR, -SR, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо В представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклилен, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклилен, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 9-16-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклилен, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо С представляет собой фенил, 8-10-членный бициклический арил, 10-14-членный полициклический арил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 10-16-членный полициклический гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^B независимо представляет собой $-L^{RB}-R^{11}$;

каждый L^{RB} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый R^C независимо представляет собой $-L^{RC}-R^{12}$;

каждый L^{RC} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную бивалентную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо представляет собой галоген, =O, -CN, -OR, -SR, -

$N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

R^B и R^C вместе с промежуточными атомами образуют кольцо D, конденсированное с одним или обоими кольцом B и кольцом C, где

кольцо D представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

два R, если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют

необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R' независимо представляет собой optionally замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или

два R' , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют optionally замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^m независимо представляет собой -OH, -CN или R;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

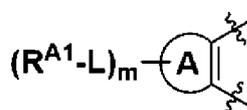
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

==== представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой $-C(R^1)=$, $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$ в зависимости от валентности; если X представляет собой $-C(R^1)=$, то применимо одно из (i)-(iii):

(i) R^5 отсутствует;

R^1 и R^4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют

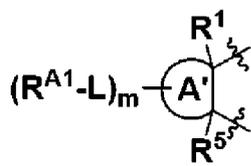


конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A представляет собой 5-членный частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл или 5-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

(ii) R^5 отсутствует;

R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-7-членный частично ненасыщенный карбоцикл или 5-7-членный частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 5-7-членного частично



конденсированное с изображенным лактамное кольцо, где

кольцо A' представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил или 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

R^a представляет собой водород или $-L^{R^3}-R^3$;

L^{R^3} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

R^3 выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый из R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; или

R^4 и R^5 вместе с атомом углерода $*C$, к которому они присоединены, образуют $*C=O$, $*C=S$, $*C=NR^L$, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; или

R^5 отсутствует, а R^4 и $L^{D1}-R^8$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

R^L представляет собой водород, $-CN$, $-OR^{L1}$ или C_{1-6} алкил, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

R^{L1} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый L независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый R^{A1} независимо выбран из галогена, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-NO_2$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR$, $-C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)OR$, $-OSO_2R'$, $-OSO_2N(R)_2$, $-N(R)C(O)R'$, $-N(R)SO_2R'$, $-S(O)R'$, $-SO_2R'$, $-SO_2N(R)_2$, $-SO_3R'$, $-NHOR$, $-C(O)NR(OR)$, $-NRC(O)OR$, $-NRC(O)N(R)_2$, $-C(=NR^m)R'$, $-C(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)N(R)_2$, $-NRC(=NR^m)R'$, $-NRS(O)N(R)_2$, $-NRS(O)R'$, $-NRS(O)(=NR^m)R'$, $-NRS(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-OS(O)(=R^m)R'$, $-S(O)(=NR^m)R'$, $-P(O)(R)_2$, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла,

фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{B1} ;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алифатическую группу, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{6A} ; или

R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4

независимо выбранными заместителями R^{6A} ;

D^1 представляет собой $C-L^{D1}-R^8$, N, NR или S;

D^2 отсутствует, представляет собой $C-L^{D2}-R^9$ или N, причем, когда D^1 представляет собой S или NR, D^2 отсутствует;

D^3 представляет собой CR^{10} или N;

L^{D1} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

L^{D2} представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

R^8 выбран из водорода, галогена, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{8A} ;

каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или

частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла и 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{9A} ;

кольцо В представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклен, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклен, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 9-16-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероциклен, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо С представляет собой фенил, 8-10-членный бициклический арил, 10-14-членный полициклический арил, 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 10-16-членный полициклический гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклен, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^B независимо представляет собой $-L^{RB}-R^{11}$;

каждый L^{RB} независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый R^C независимо представляет собой $-L^{RC}-R^{12}$;

каждый L^{RC} независимо представляет собой ковалентную связь или бивалентную C_{1-6} алифатическую группу, причем бивалентная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый из R^{11} и R^{12} независимо выбран из галогена, =O, -CN, -OR, -SR, -N(R)₂, -N⁺(R)₃, -NO₂, -C(O)R', -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -OC(O)R', -OC(O)N(R)₂, -OC(O)OR, -OSO₂R', -OSO₂N(R)₂, -N(R)C(O)R', -N(R)SO₂R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R)₂, -SO₃R', -NHOR, -C(O)NR(OR), -NRC(O)OR, -NRC(O)N(R)₂, -C(=NR^m)R', -C(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)N(R)₂, -NRC(=NR^m)R', -NRS(O)N(R)₂, -NRS(O)R', -NRS(O)(=NR^m)R', -NRS(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -OS(O)(=R^m)R', -S(O)(=NR^m)R', -P(O)(R)₂, C_{1-6} алифатической

группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} ; или

R^B и R^C вместе с промежуточными атомами образуют кольцо D, конденсированное с одним или обоими кольцом B и кольцом C, где

кольцо D выбрано из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, 6-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{D1} ;

каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; или

два R , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый R' независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 8-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, причем каждый из C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, фенила, 8-10-членного бициклического арила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, 5-6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ; или

два R' , если присоединены к одному и тому же атому азота, вместе образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 0-2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и

серы, причем 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклil необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^N ;

каждый из R^{1A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{6A} , R^{8A} , R^{9A} , R^{11A} , R^{B1} , R^{D1} и R^N независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°) $_2$ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°) $_2$;

каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5-6-членное гетероарильное кольцо) или 3-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

или в двух независимых случаях R° , взятые вместе со своими промежуточными атомами, образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ариловое моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

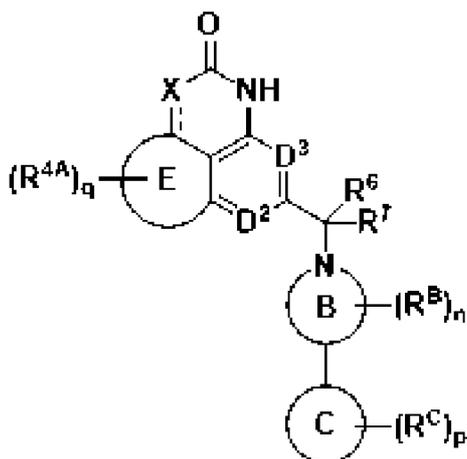
каждый R^m независимо представляет собой $-OH$, $-CN$ или R ;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

3. Соединение по п. 1 или 2, причем соединение представляет собой соединение формулы VIII:



VIII

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

когда X представляет собой $-C(R^1)=$, кольцо E выбрано из 5-7-членного частично ненасыщенного карбоциклила и 5-7-членного частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

когда X представляет собой $-C(R^1R^2)-$ или $-N(R^a)-$, кольцо E выбрано из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

q равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}Ph$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH=CHPh$, $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридила, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$, $-C(S)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$, $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$, $-C(S)NR^\circ_2$, $-C(S)SR^\circ$, $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$, $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(O)C(O)R^\circ$, $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$, $-C(NOR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)(=NR^\circ)NR^\circ_2$, $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$, $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$, $-N(R^\circ)S(O)(=NR^\circ)R^\circ$, $-N(OR^\circ)R^\circ$, $-C(NH)NR^\circ_2$, $-P(O)_2R^\circ$, $-P(O)R^\circ_2$, $-OP(O)R^\circ_2$, $-OP(O)(OR^\circ)_2$, $-SiR^\circ_3$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)O-N(R°)₂ и $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен)C(O)O-N(R°)₂; и

каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 3-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

или в двух независимых случаях R° , взятые вместе со своими промежуточными атомами, образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ариловое моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода или серы.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $-N(R^a)-$

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой $-L^{R^3}-R^3$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^{R^3} представляет собой ковалентную связь.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

8. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^a представляет собой $-CH_2CH_3$.

9. Соединение по любому из пп. 3-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E представляет собой пиримидиновое, пиримидиноновое, пиридазиновое или пиридазиноновое кольцо.

10. Соединение по любому из пп. 3-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо E представляет собой пиримидиновое кольцо.

11. Соединение по любому из пп. 3-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 0, 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп. 2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{4A} независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы.

13. Соединение по любому из пп. 2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{4A} независимо выбран из метила и метокси.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой водород или дейтерий.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

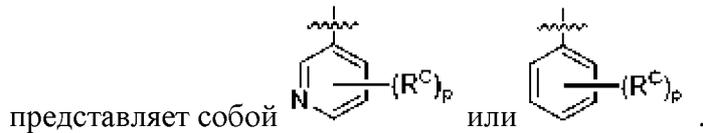
17. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой водород или дейтерий.

18. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^6 и R^7 представляет собой водород.

19. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^6 и R^7 представляет собой дейтерий.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где D^2 представляет собой $C-L^{D^2}-R^9$.

37. Соединение по п. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо С

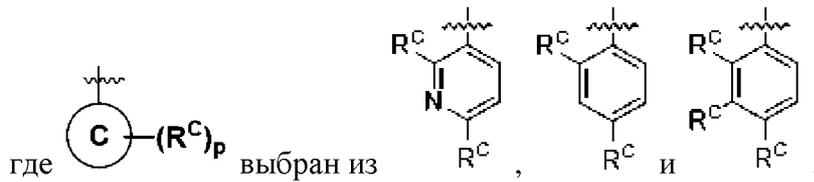


38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 1, 2 или 3.

39. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 2.

40. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 3.

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль,



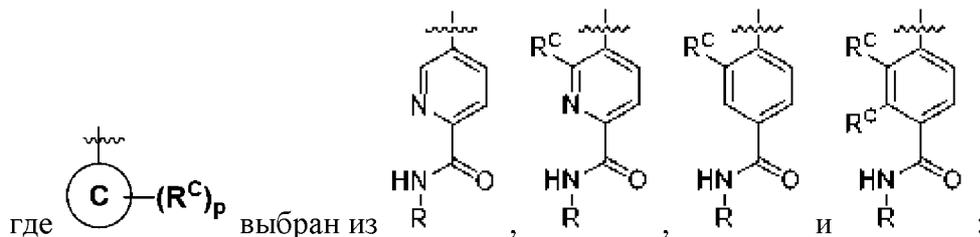
42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый L^{RC} представляет собой ковалентную связь.

43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, $-C(O)N(R)_2$ и $-C(O)NR(OR)$.

44. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{12} независимо выбран из фтора, метила, $-C(O)NHR$ и $-C(O)NH(OR)$.

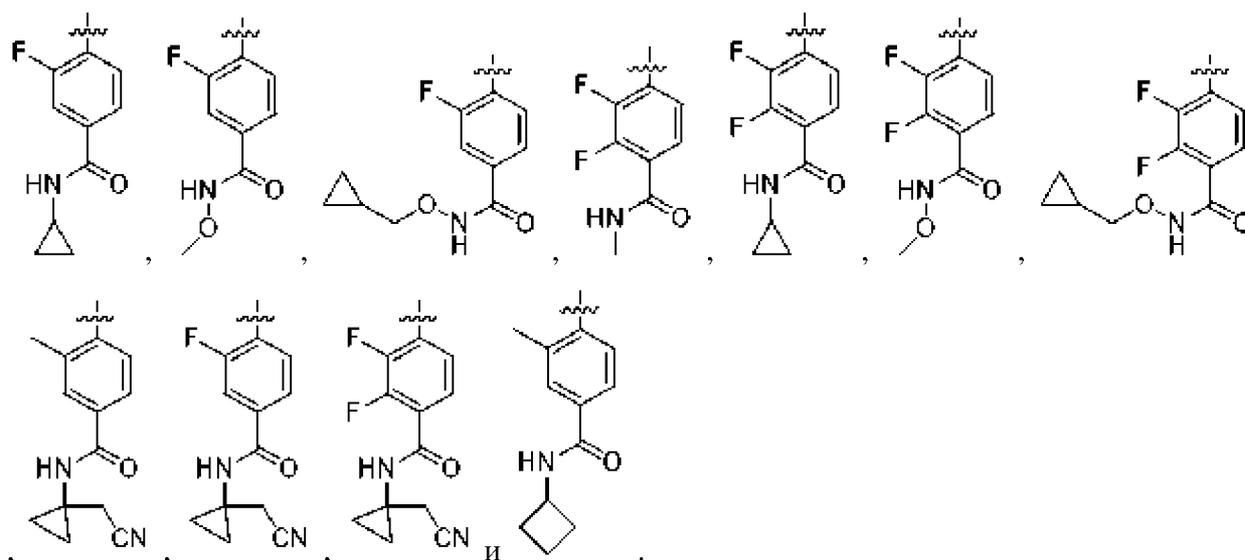
45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

46. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль,



каждый R^C независимо выбран из метила и фтора; и

каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила,



49. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $-N(R^a)-$;

R^a представляет собой $-L^{R^3}-R^3$;

L^{R^3} представляет собой ковалентную связь;

R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

кольцо E выбрано из фенила и 5-6-членного моноциклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{4A} независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы;

R^6 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

R^7 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

D^2 представляет собой CH;

D^3 представляет собой CR^{10} ;

R^{10} представляет собой водород или галоген;

кольцо B представляет собой 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклический, имеющий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

кольцо C представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый L^{RC} представляет собой ковалентную связь;

каждый R^{12} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, $-C(O)N(R)_2$ и $-C(O)NR(OR)$;

каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла,

имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равно 0 или 2;

p равно 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1 или 2.

50. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой $-N(R^a)-$;

R^a представляет собой $-L^{R^3}-R^3$;

L^{R^3} представляет собой ковалентную связь;

R^3 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

кольцо E представляет собой пиримидиновое, пиримидиноновое, пиридазиновое или пиридазиноновое кольцо;

каждый R^{4A} независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы;

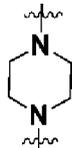
R^6 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

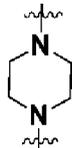
R^7 представляет собой водород, дейтерий или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

D^2 представляет собой CH ;

D^3 представляет собой CR^{10} ;

R^{10} представляет собой водород или галоген;



кольцо V представляет собой  ;

кольцо C представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый L^{RC} представляет собой ковалентную связь;

каждый R^{12} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, $-C(O)N(R)_2$ и $-C(O)NR(OR)$;

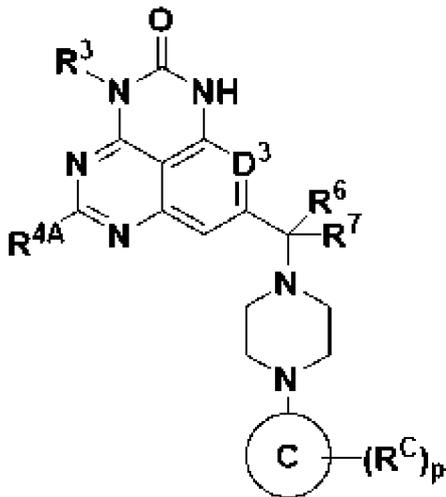
каждый R независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

n равно 0;

p равно 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1 или 2.

51. Соединение по любому из пп. 1-50, причем соединение представляет собой соединение по формуле IX-а:



IX-а

или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Соединение по п. 1 или 2, где соединение выбрано из:

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

N-метил-5-(4-((2-оксо-1а,2,3,7b-тетрагидро-1H-циклопропа[с]хинолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-циклопента[с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,3'-хинолин]-7'-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пирроло[2,3-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

N-метил-5-(4-((1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

N-метил-5-(4-((3-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-пироло[3,4-с]хинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-(2,2-дифторэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((6-этил-5-оксо-4,5-дигидротиено[3,2-b]пиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((4-этил-5-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирано[4,3,2-де]хинолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида;

N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинамида;

6-фтор-N-метил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,5]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

6-фтор-5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиколинамида;

5-(4-((4-фтор-6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида;

N,6-диметил-5-(4-((6-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[с][1,6]нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метил-6-(трифторметил)пиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида; и

5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-фтор-N-метилпиколинамида;

или их фармацевтически приемлемой соли.

53. Соединение по п. 1 или 2, где соединение выбрано из:

5-(4-((3-этил-6-фтор-1-метил-4-оксо-1,3,4,5-тетрагидропиразоло[3,4,5-

де]хиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-5-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-бис(метил-d3)пиколинамида;

5-(4-((5-(дифторметил)-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((8-фтор-5-метокси-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-циклопропил-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-8-фтор-5-(гидроксиметил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-(цианометил)-3-этил-8-фтор-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-

N,6-бис(метил-d3)пиколинамида;

5-[4-[(12-этил-11-оксо-2,3,10,12-тетразатрицикло[7.3.1.05,13]тридека-1,3,5,7,9(13)-

пентаен-7-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,6-диметил-пиридин-2-карбоксамид;

5-(4-((3-этил-8-фтор-5-(метоксиметил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-(дифторметил)-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((5-хлор-3-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-этил-6-метилпиколинамида; и

5-(4-((5-циклопропил-8-фтор-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

или их фармацевтически приемлемой соли.

54. Соединение по любому из пп. 1-3 и 51, причем соединение выбрано из:

5-(4-((3-этил-9-фтор-5-метокси-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-

де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-6-метил-2,5-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил-d2)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

5-(4-((9-этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N,6-диметилпиколинамида;

N-циклопропил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-3-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-6-метилпиколинамида;

N-(циклопропилметокси)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-6-метилпиколинамида;

N-((1r,3r)-3-цианоциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиколинамида;

N-(1-цианоциклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиколинамида;

N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-((1s,3s)-3-цианоциклобутил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-6-метилпиколинамида;

(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиколинамида;

(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиколинамида;

N-((1R,5S,6s)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-((1R,5S,6r)-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)пиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-6-метилпиколинамида;

(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)пиколинамида;

N-((1s,4s)-4-цианоциклогексил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-((1r,4r)-4-цианоциклогексил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиколинамида;

(R)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиколинамида;

(S)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиколинамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

N-циклопропил-5-(4-((9-этил-6-фтор-2-метил-3,8-диоксо-2,7,8,9-тетрагидро-3H-пиридазино[3,4,5-де]хиназолин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

4-[4-[(6-этил-10-фтор-7-оксо-2,4,6,8-тетразатрицикло[7.3.1.0^{5,13}]тридека-1,3,5(13),9,11-пентаен-11-ил)метил]пиперазин-1-ил]-N,3-диметил-бензамида;

N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-N-метокси-3-метилбензамида;

N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метилбензамида;

N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фтор-N-метоксибензамида;

N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метилбензамида;

N-циклопропил-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамида;

4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифтор-N-метоксибензамида;

N-(циклопропилметокси)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-метилбензамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензамида;

N-(1-(цианометил)циклопропил)-4-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2,3-дифторбензамида; и

N-циклобутил-5-(4-((3-этил-9-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиримидо[4,5,6-де]хиназолин-8-ил)метил)пиперазин-1-ил)-6-метилпиколинамида;

или их фармацевтически приемлемой соли.

55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

56. Способ ингибирования PARP1, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-54, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 55.

57. Способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с PARP1, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из пп. 1-54, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 55.

58. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из пп. 1-54, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 55.

По доверенности