

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491839 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.27

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.20

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/498 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)

---

(54) ИНГИБИТОРЫ PARP1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) 63/301,907; 63/376,338

(32) 2022.01.21; 2022.09.20

(33) US

(86) PCT/US2023/011268

(87) WO 2023/141290 2023.07.27

(71) Заявитель:  
КСИНТЕРА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Хоффман Роберт Л., Ва Порино  
Дзиньдзо, Пинчман Джозеф Роберт,  
Трзосс Линни, Дун Цин (US), Кальдор  
Стивен В. (умер)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

---

(57) В настоящем документе описаны ингибиторы PARP1 и фармацевтические композиции, содержащие указанные ингибиторы. Рассматриваемые соединения и композиции пригодны для лечения рака.

202491839  
A1

202491839

A1

## **ИНГИБИТОРЫ PARP1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА**

**[0001]** Данная заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/301,907, поданной 21 января 2022 г., и предварительной заявке на патент США № 63/376,338, поданной 20 сентября 2022 г., которые полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0002]** Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) или поли (АДФ-рибоза) синтаза (PARS) играет важную роль в облегчении репарации ДНК, контроле транскрипции РНК, опосредовании гибели клеток и регуляции иммунного ответа. Эти действия делают ингибиторы PARP целью для широкого спектра расстройств. Ингибиторы PARP продемонстрировали эффективность в многочисленных моделях заболевания, в частности в моделях ишемически-реперфузионного повреждения, воспалительного заболевания, дегенеративных заболеваний, защиты от побочных действий цитотоксических соединений и потенциации цитотоксической терапии рака. PARP также был показан для лечения ретровирусной инфекции, и, таким образом, ингибиторы могут применяться в антиретровирусной терапии. Ингибиторы PARP были эффективны в профилактике ишемически-реперфузионного повреждения в моделях инфаркта миокарда, инсульта, другой нейронной травмы, трансплантации органов, а также реперфузии глаза, почки, кишечника и скелетных мышц. Ингибиторы эффективны при лечении воспалительных заболеваний, таких как артрит, подагра, воспалительное заболевание кишечника, воспаление ЦНС, такое как МС и аллергический энцефалит, сепсис, септический шок, геморрагический шок, фиброз легких и увеит. Ингибиторы PARP также показали преимущество в нескольких моделях дегенеративного заболевания, включая диабет (а также осложнения) и болезнь Паркинсона. Ингибиторы PARP могут облегчать печеночную токсичность после передозировки ацетаминофена, сердечную и почечную токсичности из доксорубина и противоопухолевых средств на основе платины, а также повреждения кожи, обусловленные сернистыми ипритами. В различных моделях рака было показано, что ингибиторы PARP потенцируют ионизирующее излучение и химиотерапию путем увеличения гибели раковых клеток, ограничения роста опухоли, уменьшения метастазов и продления выживаемости животных-опухоленосителей.

**[0003]** PARP1 и PARP2 являются наиболее изученными PARP для их роли в репарации повреждений ДНК. PARP1 активируется разрывами повреждения ДНК и функционирует таким образом, чтобы катализировать добавление цепей поли (АДФ-рибозы) (PAR) к целевым белкам. Эта посттрансляционная модификация, известная как PARилирование, опосредует рекрутирование дополнительных факторов репарации ДНК для повреждений ДНК.

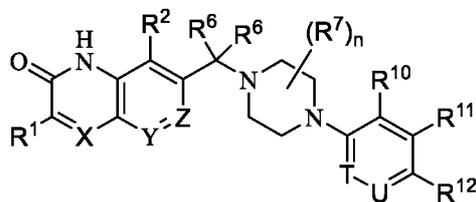
**[0004]** После завершения этой операции рекрутирования автоPARилирование PARP запускает высвобождение связанного PARP из ДНК для обеспечения доступа к другим белкам репарации ДНК для завершения репарации. Таким образом, связывание PARP с поврежденными сайтами, его каталитическая активность и последующее высвобождение из ДНК являются важными стадиями для раковой клетки для ответа на повреждение ДНК, вызванное химиотерапевтическими препаратами и лучевой терапией.

**[0005]** Ингибирование ферментов семейства PARP было использовано в качестве стратегии селективного уничтожения раковых клеток путем инактивации комплементарных путей репарации ДНК. Ряд доклинических и клинических исследований продемонстрировал, что опухолевые клетки, несущие вредные изменения BRCA1 или BRCA2, ключевые белки-супрессоры опухоли, участвующие в репарации двухнитевых разрывов ДНК (DSB) путем гомологичной рекомбинации (HR), селективно чувствительны к низкомолекулярным ингибиторам семейства PARP ферментов репарации ДНК. Такие опухоли имеют дефицитные пути репарации гомологичных рекомбинаций (HRR) и зависят от функции ферментов PARP для выживаемости. Несмотря на то, что терапия ингибитором PARP преимущественно была направлена на SRCA-мутантные виды рака, ингибиторы PARP были протестированы клинически на не-SRCA-мутантных опухолях, которые демонстрируют дефицит гомологичной рекомбинации (HRD).

**[0006]** Считается, что ингибиторы PARP, имеющие улучшенную селективность в отношении PARP1, могут обладать улучшенной эффективностью и пониженной токсичностью по сравнению с другими клиническими ингибиторами PARP1/2. Считается, что селективное сильное ингибирование PARP1 приведет к захватыванию PARP1 на ДНК, что приводит к двухцепочечным разрывам ДНК (DSB) путем коллапса репликативных вилок в S-фазе. Считается, что захватывание PARP1-ДНК является эффективным механизмом селективного уничтожения опухолевых клеток, имеющих HRD. Следовательно, существует неудовлетворенная медицинская потребность в эффективных и безопасных ингибиторах PARP. Особенно в ингибиторах PARP, имеющих селективность в отношении PARP1.

## ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I),

где:

R<sup>1</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил;

X представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

Y представляет собой N или CR<sup>4</sup>;

Z представляет собой N или CR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>5</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

или два  $R^6$  вместе образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; каждый необязательно замещен дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  галогеналкилом,  $C_1-C_6$  дейтероалкилом,  $C_1-C_6$  гидроксиалкилом,  $C_1-C_6$  аминоалкилом или  $C_1-C_6$  гетероалкилом;

каждый  $R^7$  независимо представляет собой дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил или  $C_2-C_6$  алкинил;

или два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода вместе образуют оксогруппу;

или два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода или разных атомах углерода вместе образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; каждый необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$n$  равно 0–4;

$T$  представляет собой  $N$  или  $CR^8$ ;

$U$  представляет собой  $N$  или  $CR^9$ ;

$R^8$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$R^9$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$R^{10}$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$

гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>12</sup> представляет собой цианогруппу или галоген;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R; и

каждый R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R;

или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более R;

каждый R независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(=O)OH, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминокалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил;

или два R на одном и том же атоме вместе образуют оксогруппу;

при условии, что когда X представляет собой  $CR^3$ , Y представляет собой  $CR^4$ , а Z представляет собой  $CR^5$ ; тогда один из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  не является водородом и  $R^4$  не является –OMe; и

при условии, что когда X представляет собой CH, Y представляет собой CH, а Z представляет собой CH; тогда  $R^2$  не является водородом.

**[0008]** Также в настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[0009]** Также в настоящем документе описан способ лечения рака, содержащего мутацию BRCA1 и/или BRCA2, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. Также в настоящем документе описан способ лечения рака, содержащего мутацию гена, вызывающую дефицит гомологичной репарации, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутация гена, вызывающего дефицит гомологичной репарации, включает ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, онкологическое заболевание головного мозга и ЦНС, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак почки, лейкоз, рак легкого, меланому, миелому, онкологическое заболевание ротовой полости, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак желудка, рак щитовидной железы или рак матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления рак имеет метастазы в головном мозге.

**[0010]** Также в настоящем документе описан способ лечения рака, локализующегося в головном мозге, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

Также в настоящем документе описан способ лечения рака головного мозга у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

## **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

**[0011]** Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании изобретения, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **Определения**

**[0012]** В следующем описании изложены определенные конкретные детали для обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что данное изобретение может применяться на практике без этих деталей. В других случаях хорошо известные структуры не проиллюстрированы и не описаны подробно, чтобы избежать излишнего усложнения описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, во всем описании изобретения и формуле изобретения, которые следуют, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включающий, без ограничений». Кроме того, заголовки, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленного изобретения.

**[0013]** Ссылка во всем настоящем описании изобретения на «некоторые варианты осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены в по меньшей мере один вариант осуществления. Таким образом, фразы «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах во всем настоящем описании изобретения не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Помимо этого, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления. Также в данном описании изобретения и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают обозначения множественного числа, если иное четко не следует из содержания. Следует также обратить внимание на то, что термин «или» обычно используется в его смысле, включая «и/или», если содержание явно не указывает иное.

**[0014]** В контексте данного документа термины, приведенные ниже, имеют следующие значения, если не указано иное:

**[0015]** «оксо» относится к =O.

[0016] Термин «карбоксил» относится к  $-\text{COOH}$ .

[0017] Термин «циано» относится к  $-\text{CN}$ .

[0018] Термин «алкил» относится к насыщенному углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от одного до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, а также более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Каждый раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как « $\text{C}_{1-6}$ алкил» или « $\text{C}_{1-6}$  алкил», означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай термина «алкил», в котором числовой диапазон не обозначен. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой  $\text{C}_{1-10}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой  $\text{C}_{1-5}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой  $\text{C}_{1-3}$ алкил. Если не указано иное в описании изобретения, алкильная группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOMe}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном.

[0019] «Алкенил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющему от двух до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до около шести атомов углерода. Группа может находиться как в *цис*, так и в *транс* конформации вокруг двойной связи (ей) и следует понимать, что включены оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1-пропенил ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), изопропенил [ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ], бутенил, 1,3-бутадиенил и т. п. Каждый раз,

когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>алкенил» или «C<sub>2-6</sub>алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай термина «алкенил», в котором числовой диапазон не обозначен. Если не указано иное в описании изобретения, алкенильная группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, –NH<sub>2</sub> или –NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном, –CN, –OH или –OMe. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном.

**[0020]** «Алкинил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющему от двух до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до около шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т. п. Каждый раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>алкинил» или «C<sub>2-6</sub> алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай термина «алкинил», в котором числовой диапазон не обозначен. Если не указано иное в описании изобретения, алкинильная группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, –CN, –COOH, –COOMe, –OH, –OMe, –NH<sub>2</sub> или –NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном, –CN, –OH или –OMe. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном.

**[0021]** Термин «алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если не указано иное в описании изобретения, алкиленовая группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах

осуществления алкилен обязательно замещен оксо, галогеном,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOMe}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления алкилен обязательно замещен галогеном,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления алкилен обязательно замещен галогеном.

**[0022]** «Алкокси» относится к радикалу формулы  $-\text{OR}_a$ , где  $R_a$  представляет собой алкильный радикал, как определено. Если не указано иное в описании изобретения, алкоксигруппа может быть обязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкокси обязательно замещен галогеном,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOMe}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления алкокси обязательно замещен галогеном,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления алкокси обязательно замещен галогеном.

**[0023]** Термин «арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсировании с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом арил связан через ароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6–10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-членный арил (фенил). Арильные радикалы включают, без ограничений, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, с-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейдена, пирена и трифенилена. Если в описании изобретения не указано иное, арил может обязательно быть замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления арил обязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOMe}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления арил обязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления арил обязательно замещен галогеном.

**[0024]** Термин «циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенному моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированную (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан через неароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил является полностью насыщенным. Типичные циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода ( $C_3$ – $C_{15}$ циклоалкил или  $C_3$ – $C_{15}$ циклоалкенил), от трех до десяти атомов углерода ( $C_3$ – $C_{10}$ циклоалкил или  $C_3$ – $C_{10}$ циклоалкенил), от трех до восьми атомов углерода ( $C_3$ – $C_8$ циклоалкил или  $C_3$ – $C_8$ циклоалкенил), от трех до шести атомов углерода ( $C_3$ – $C_6$ циклоалкил или  $C_3$ – $C_6$ циклоалкенил), от трех до пяти атомов углерода ( $C_3$ – $C_5$ циклоалкил или  $C_3$ – $C_5$ циклоалкенил), или от трех до четырех атомов углерода ( $C_3$ – $C_4$ циклоалкил или  $C_3$ – $C_4$ циклоалкенил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3–10-членный циклоалкил или 3–10-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3–6-членный циклоалкил или 3–6-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5–6-членный циклоалкил или 5–6-членный циклоалкенил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании изобретения не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $COOMe$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  или  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$  или  $-OMe$ . В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен галогеном.

**[0025]** Термин «гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

**[0026]** «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, например, трифторметилом, дифторметилом, фторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом и т. п.

**[0027]** Термин «гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более гидроксилами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксилами. Гидроксиалкил включает, например, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

**[0028]** «Аминоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более аминами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкил включает, например, аминметил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления аминоалкил представляет собой аминметил.

**[0029]** Термин «дейтероалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью атомами дейтерия. Дейтероалкил включает, например,  $CD_3$ ,  $CH_2D$ ,  $CHD_2$ ,  $CH_2CD_3$ ,  $CD_2CD_3$ ,  $CHD_2CD_3$ ,  $CH_2CH_2D$  или  $CH_2CHD_2$ . В некоторых вариантах осуществления дейтероалкил представляет собой  $CD_3$ .

**[0030]** Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например кислорода, азота (например,  $-NH-$ ,  $-N(\text{алкил})-$ ), серы, фосфора или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой  $C_1-C_6$  гетероалкил, причем гетероалкил состоит из от 1 до 6 атомов углерода и одного или более атомов, отличных от углерода, например кислорода, азота (например,  $-NH-$ ,  $-N(\text{алкил})-$ ), серы, фосфора или их комбинаций, причем гетероалкил

присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примеры такого гетероалкила представляют собой, например,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . Если в описании изобретения не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксогруппой, галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксогруппой, галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен галогеном.

**[0031]** Термин «гетероциклоалкил» относится к 3–24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до двух атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один атом азота и один атом кислорода. Если в описании изобретения не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсировании с арильным или гетероарильным кольцом гетероциклоалкил связан через неароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Типичные гетероциклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода ( $\text{C}_2$ – $\text{C}_{15}$ гетероциклоалкил или  $\text{C}_2$ – $\text{C}_{15}$ гетероциклоалкенил), от двух до десяти атомов углерода ( $\text{C}_2$ – $\text{C}_{10}$ гетероциклоалкил или  $\text{C}_2$ – $\text{C}_{10}$ гетероциклоалкенил), от двух до

восьми атомов углерода ( $C_2-C_8$ гетероциклоалкил или  $C_2-C_8$ гетероциклоалкенил), от двух до семи атомов углерода ( $C_2-C_7$ гетероциклоалкил или  $C_2-C_7$ гетероциклоалкенил), от двух до шести атомов углерода ( $C_2-C_6$ гетероциклоалкил или  $C_2-C_6$ гетероциклоалкенил), от двух до пяти атомов углерода ( $C_2-C_5$ гетероциклоалкил или  $C_2-C_5$ гетероциклоалкенил), или от двух до четырех атомов углерода ( $C_2-C_4$ гетероциклоалкил или  $C_2-C_4$ гетероциклоалкенил).

Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, азиридирил, азетидинил, оксетанил, диоксоланил, тиенил[1.3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил.

Термин «гетероциклоалкил» также включает все кольцевые формы углеводов, включая, без ограничений, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что при упоминании количества атомов углерода в гетероциклоалкиле количество атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим количеством атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–7-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–7-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5–6-членный гетероциклоалкенил. Если в описании изобретения не указано иное, гетероциклоалкил

может необязательно быть замещен, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилом, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOMe}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

**[0032]** «Гетероарил» относится к радикалу 5–14-членной кольцевой системы, содержащему от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до двух атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит один атом азота. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсировании с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом гетероарил связан через ароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5–6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. Примеры включают в себя без ограничений азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил,

дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в описании изобретения не указано иное, гетероарил может необязательно быть замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $\text{COOMe}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном.

**[0033]** Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» означает либо «алкил», либо «замещенный алкил», как определено выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), полностью замещенной (например,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) или замещенной на уровне в любом месте между полностью замещенной и монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$  и т. д.). Специалистам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения какого-либо замещения или шаблонов замещения (например, замещенный алкил включает необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определены как включающие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально *ad infinitum*), которые являются стерически непрактичными и/или синтетически неосуществимыми. Таким образом, все описанные заместители следует понимать как имеющие максимальную молекулярную массу около 1000 дальтон и более типично до около 500 дальтон.

**[0034]** Термин «один или более» по отношению к необязательному заместителю означает, что рассматриваемая группа необязательно содержит один, два, три или четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемая группа необязательно содержит один, два или три заместителя. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемая группа необязательно содержит один или два заместителя. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемая группа необязательно содержит один заместитель. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемая группа необязательно содержит два заместителя.

**[0035]** «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, вводимого субъекту-млекопитающему, как в виде однократной дозы, так и в виде части ряда доз, которые эффективны для достижения желаемого терапевтического эффекта.

**[0036]** Используемые в настоящем документе термины «лечить», «леченный», «лечение» или «лечащий» относятся к терапевтическому лечению, при этом цель состоит в том, чтобы замедлить (облегчить) нежелательное физиологическое состояние, расстройство или заболевание или получить полезные или требуемые клинические результаты. Для целей, описанных в настоящем документе, полезные или требуемые клинические результаты включают в себя без ограничений ослабление симптомов; уменьшение степени состояния, расстройства или заболевания; стабилизацию (т. е. неухудшение) статуса состояния, расстройства или заболевания; задержку начала или замедление прогрессирования состояния, расстройства или заболевания; облегчение состояния, расстройства или заболевания; и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемую или необнаруживаемую, либо оздоровление или улучшение состояния, расстройства или заболевания. Лечение включает получение клинически значимого ответа без чрезмерных побочных эффектов. Лечение также включает в себя продление выживаемости по сравнению с ожидаемым сроком жизни при отсутствии лечения. Используемые в настоящем документе термины «лечить», «леченный», «лечение» или «лечащий», а также образованные из них слова не обязательно означают 100% или полное излечение. Скорее, существуют различные степени излечения, которые рядовой специалист в данной области распознает как имеющие потенциальный благоприятный эффект или терапевтический эффект. В этом отношении описанные способы могут обеспечить любой объем любого уровня лечения расстройства у млекопитающего. Например, расстройство, включая его симптомы или патологические состояния, может быть уменьшено, например, на около 100%, около 90%, около 80%, около 70%, около 60%, около 50%, около 40%, около 30%, около 20% или около 10%. Термин

«синергия» или «синергетический» относится к эффекту комбинации, которая больше, чем аддитивный эффект каждого компонента отдельно в тех же дозах.

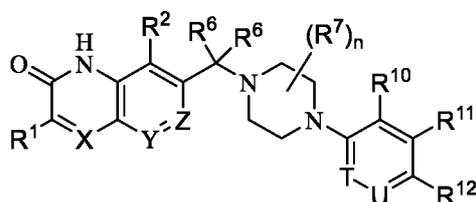
[0037] Используемый в настоящем документе термин «заболевание или расстройство, связанное с PARP» или, альтернативно, «опосредованное PARP заболевание или расстройство» означает любое заболевание или другое вредное состояние, в котором, как известно или предположительно, играет роль PARP или его мутант.

[0038] Используемый в настоящем документе термин «заболевание или расстройство, связанное с PARP1» или, альтернативно, «опосредованное PARP1 заболевание или расстройство» означает любое заболевание или другое вредное состояние, в котором, как известно или предположительно, играет роль PARP1 или его мутант.

### Соединения

[0039] В настоящем документе описаны соединения или их фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, пригодные для лечения рака.

[0040] В настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I),

где:

R<sup>1</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил;

X представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

Y представляет собой N или CR<sup>4</sup>;

Z представляет собой N или CR<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>4</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>5</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

или два R<sup>6</sup> вместе образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; каждый необязательно замещен дейтерием, галогеном, –CN, –OH, –OR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилом, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкилом, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкилом, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкилом, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминокалкилом или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкилом;

каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой дейтерий, галоген, –CN, –OH, –OR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил или C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил;

или два R<sup>7</sup> на одном и том же атоме углерода вместе образуют оксогруппу;

или два R<sup>7</sup> на одном и том же атоме углерода или разных атомах углерода вместе образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; каждый необязательно замещен одним или более R;

n равно 0–4;

T представляет собой N или CR<sup>8</sup>;

U представляет собой N или CR<sup>9</sup>;

R<sup>8</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OH, –OR<sup>a</sup>, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминокалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем

алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>9</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>10</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>11</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>12</sup> представляет собой цианогруппу или галоген;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R; и

каждый R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>

алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R;

или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более R;

каждый R независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(=O)OH, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоклпк или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил;

или два R на одном и том же атоме вместе образуют оксогруппу;

при условии, что когда X представляет собой CR<sup>3</sup>, Y представляет собой CR<sup>4</sup>, а Z представляет собой CR<sup>5</sup>; тогда один из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> не является водородом и R<sup>4</sup> не является -OMe; и

при условии, что когда X представляет собой CH, Y представляет собой CH, а Z представляет собой CH; тогда R<sup>2</sup> не является водородом.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 7-(1-(4-(2,4-дифторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-3-метилхиолин-2(1H)-он.

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 7-((4-(3,4-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3-этилхиолин-2(1H)-он.

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 7-((5-(4-хлорфенил)-2,5-диазабикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-3-этилхиолин-2(1H)-он.

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 6-(4-(циклогексил(3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил.

**[0045]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 6-(4-((3-этил-5-метокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрил.

**[0046]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 6-(4-(2-метил-1-(3-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)пропил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил.

**[0047]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 6-(4-((3-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение не представляет собой 6-(4-(1-(3-этил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-ил)-2-метилпропил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил.

**[0049]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой CR<sup>3</sup>.

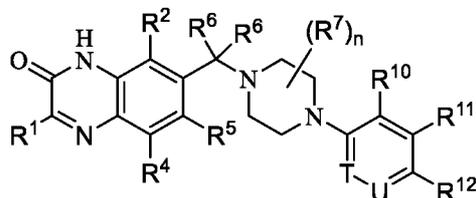
**[0050]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) Y представляет собой CR<sup>4</sup>.

**[0051]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) Z представляет собой CR<sup>5</sup>.

**[0052]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой N; Y представляет собой N или CR<sup>4</sup>; а Z представляет собой N или CR<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой N или CR<sup>3</sup>; Y представляет собой N; а Z представляет собой N или CR<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой N или CR<sup>3</sup>; Y представляет собой N или CR<sup>4</sup>; а Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) один из X, Y или Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) два из X, Y или Z представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой CR<sup>3</sup>; Y представляет собой CR<sup>4</sup>; а Z представляет собой CR<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой CH; Y представляет собой CH; а Z представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой CR<sup>3</sup>. Y представляет собой N; а Z представляет собой CR<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой CH; Y представляет собой N; а Z представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой N; Y представляет собой CR<sup>4</sup>; а Z

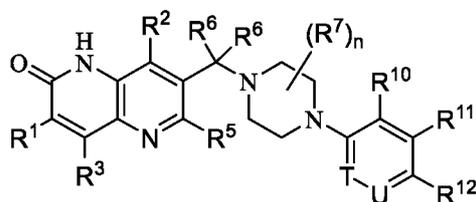
представляет собой CR<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) X представляет собой N; Y представляет собой CH; а Z представляет собой CH.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение имеет формулу (Ia):



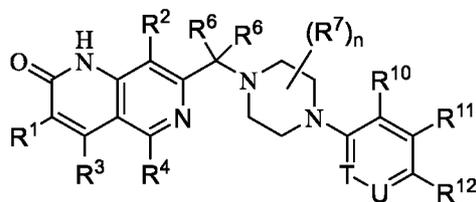
Формула (Ia).

[0054] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение имеет формулу (Ib):



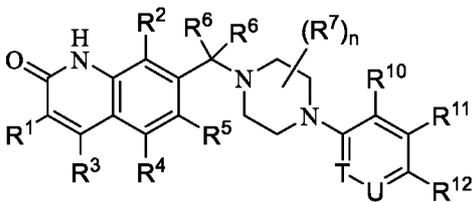
Формула (Ib).

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение имеет формулу (Ic):



Формула (Ic).

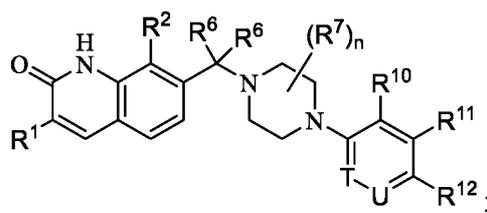
[0056] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение имеет формулу (Id):



Формула (Id);

где один из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> не является водородом и R<sup>4</sup> не является –ОМе.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) это соединение имеет формулу (Ie):



Формула (Ie);

где  $R^2$  представляет собой дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил или  $C_1-C_6$  дейтероалкил.

**[0058]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R.

**[0059]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_2-C_6$  алкинил или циклоалкил; причем алкил, алкинил и циклоалкил необязательно замещены одним или более R. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_2-C_6$  алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_2-C_6$  алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)-(Ie)  $R^1$  представляет



(Ia)–(Ie) R<sup>3</sup> представляет собой водород, галоген, –OR<sup>a</sup> или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>3</sup> представляет собой водород, или галоген, или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>3</sup> представляет собой водород или галоген.

**[0063]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>3</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>3</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>3</sup> не является водородом.

**[0064]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более R. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –OR<sup>a</sup>, C<sup>1</sup>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой водород, галоген, –OR<sup>a</sup> или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой водород, или галоген, или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>4</sup> не является водородом.

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>5</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –OR<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>5</sup> представляет собой водород, галоген, –OR<sup>a</sup> или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>5</sup> представляет собой водород, или галоген, или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил.

**[0066]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>5</sup> представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>5</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $R^5$  не является водородом.

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^6$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $C_1$ – $C_6$  алкил,  $C_1$ – $C_6$  галогеналкил или  $C_1$ – $C_6$  дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^6$  независимо представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ – $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) один  $R^6$  представляет собой водород, а другой  $R^6$  представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^6$  представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^6$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) два  $R^6$  вместе образуют циклоалкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) два  $R^6$  вместе образуют циклопропил.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил,  $C_1$ – $C_6$  галогеналкил или  $C_1$ – $C_6$  дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ – $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода или разных атомах углерода вместе образуют циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода или разных атомах углерода вместе образуют циклопропил.

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 0–2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie)  $n$  равно 4.



(Ie) R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>9</sup> представляет собой водород.

**[0075]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>10</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OH, –OR<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>10</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>10</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>10</sup> представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>10</sup> представляет собой водород.

**[0076]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>11</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, –CN, –OH, –OR<sup>a</sup>, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>11</sup> представляет собой водород, дейтерий, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>11</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>11</sup> представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>11</sup> представляет собой водород.

**[0077]** В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>12</sup> представляет собой цианогруппу. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>12</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>12</sup> представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>12</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>12</sup> представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia)–(Ie) R<sup>12</sup> представляет собой фтор или бром.

**[0078]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксилалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминоалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил,



некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород или  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^b$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^b$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил.

**[0080]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  гидроксильный алкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкилен(циклоалкил),  $C_1-C_6$  алкилен(гетероциклоалкил),  $C_1-C_6$  алкилен(арил) или  $C_1-C_6$  алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или более R. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил или циклоалкил, гетероциклоалкил; причем каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или более R. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  гидроксильный алкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкилен(циклоалкил),  $C_1-C_6$  алкилен(гетероциклоалкил),  $C_1-C_6$  алкилен(арил) или  $C_1-C_6$  алкилен(гетероарил). В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой водород,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой водород или  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения,

описанного в настоящем документе, каждый R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил.

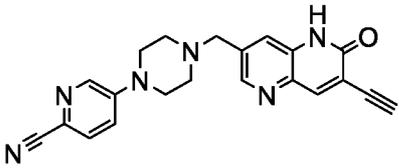
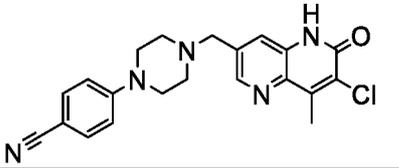
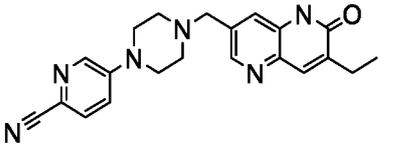
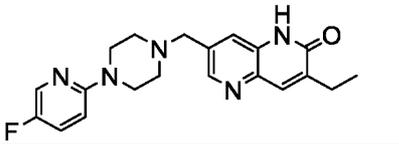
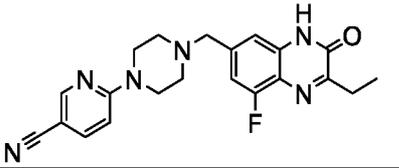
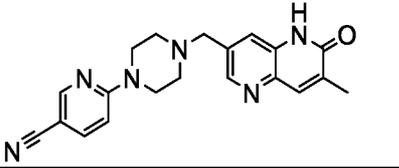
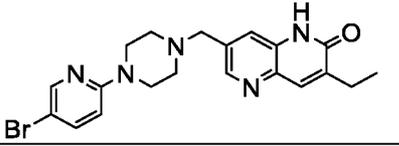
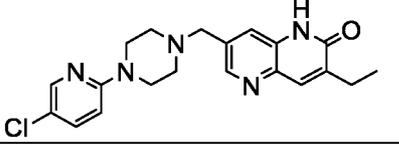
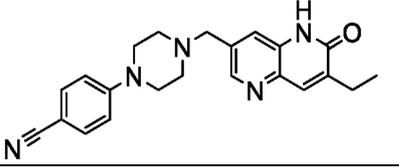
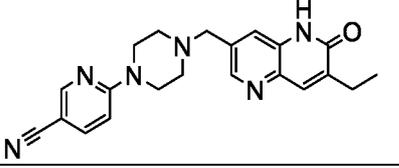
**[0081]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более R.

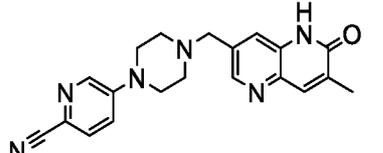
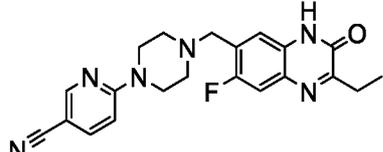
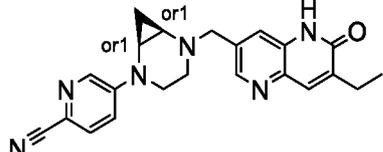
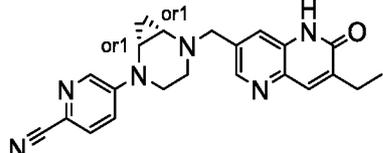
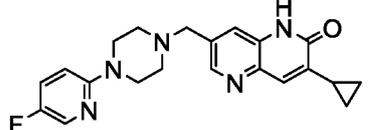
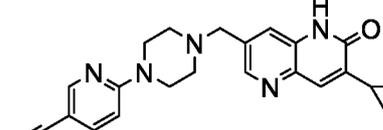
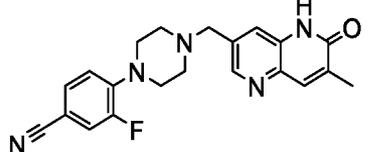
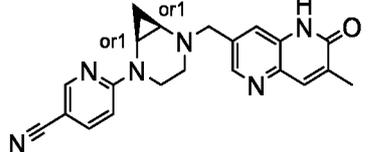
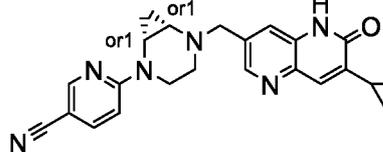
**[0082]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> аминоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил; или два R на одном и том же атоме вместе образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> дейтероалкил; или два R на одном и том же атоме вместе образуют оксогруппу. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в настоящем документе, каждый R независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил; или два R на одном и том же атоме вместе образуют оксогруппу.

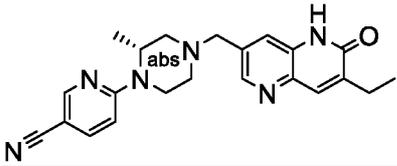
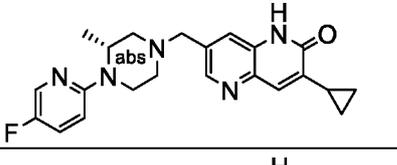
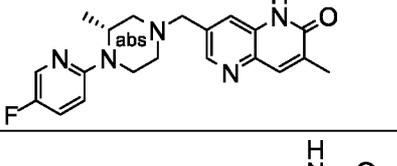
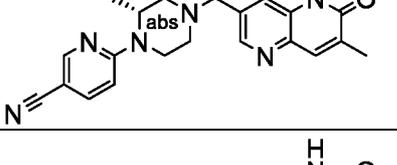
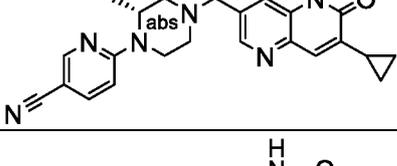
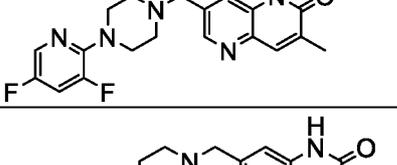
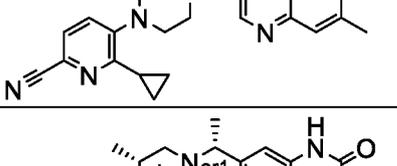
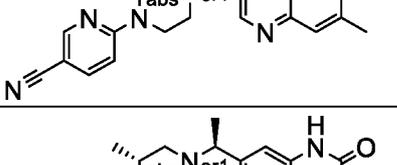
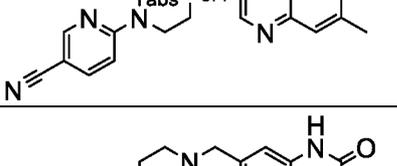
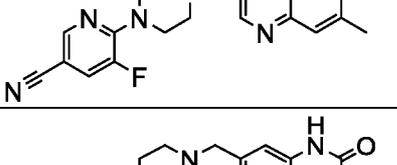
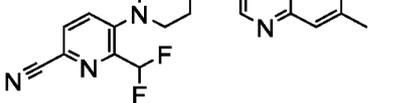
**[0083]** В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На протяжении всего описания изобретения группы и их заместители выбираются специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер выбраны из соединений, приведенных в таблице 1.

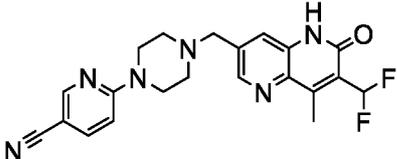
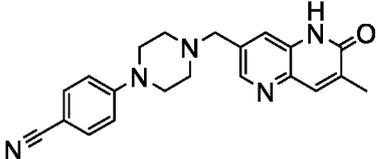
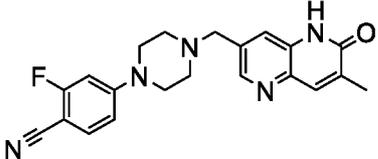
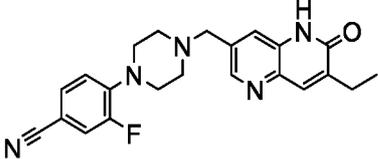
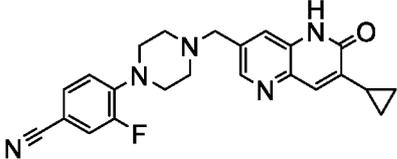
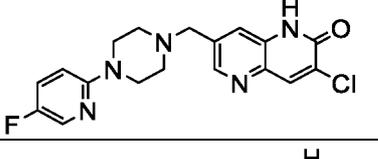
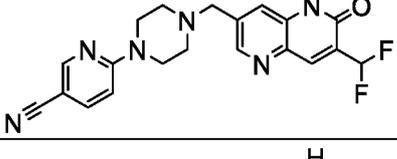
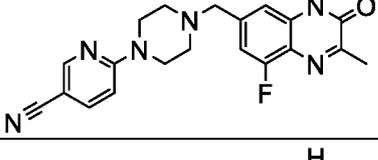
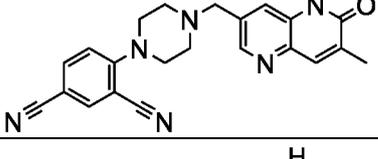
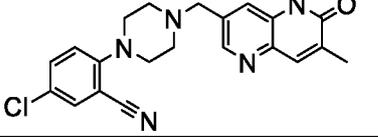
ТАБЛИЦА 1

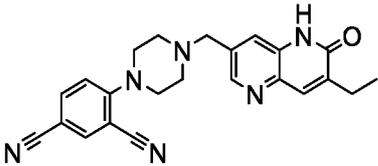
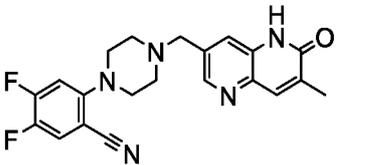
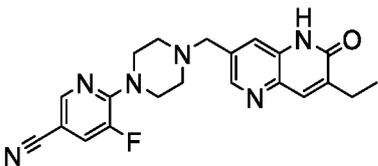
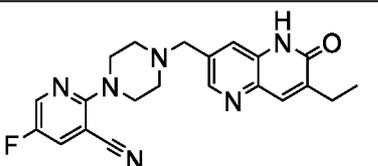
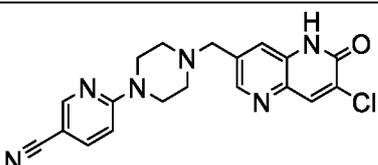
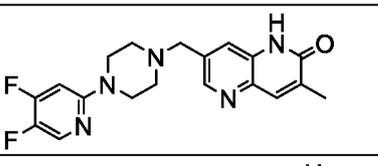
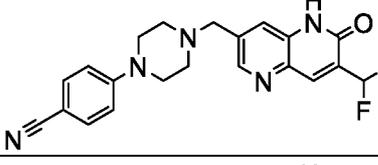
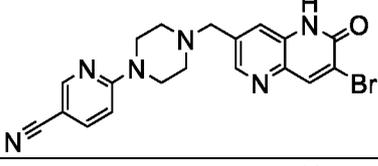
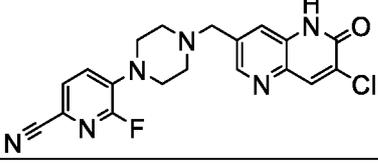
Пример	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

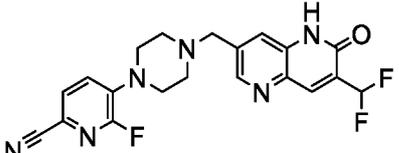
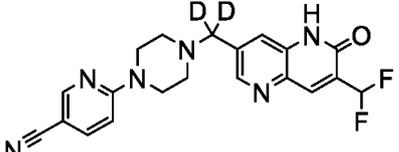
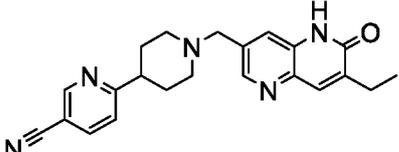
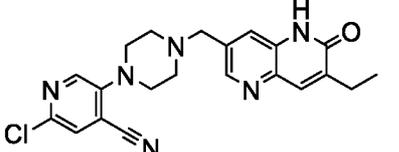
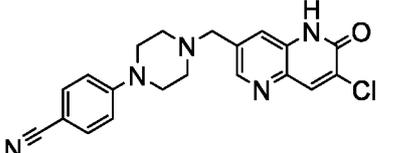
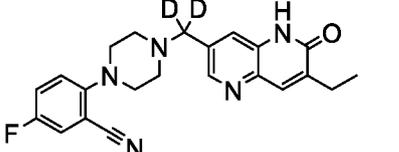
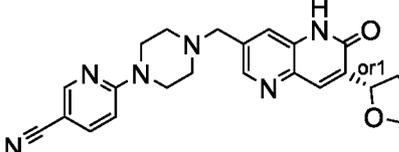
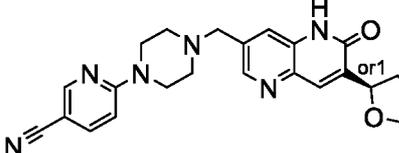
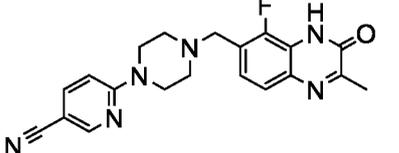
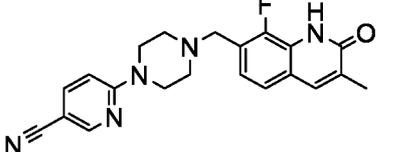
Пример	Структура
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

Пример	Структура
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

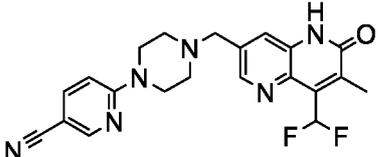
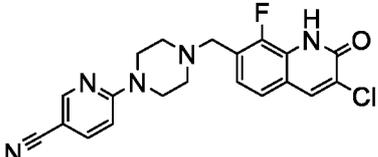
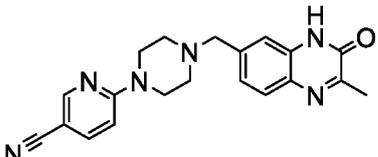
Пример	Структура
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

Пример	Структура
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

Пример	Структура
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

Пример	Структура
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

Пример	Структура
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

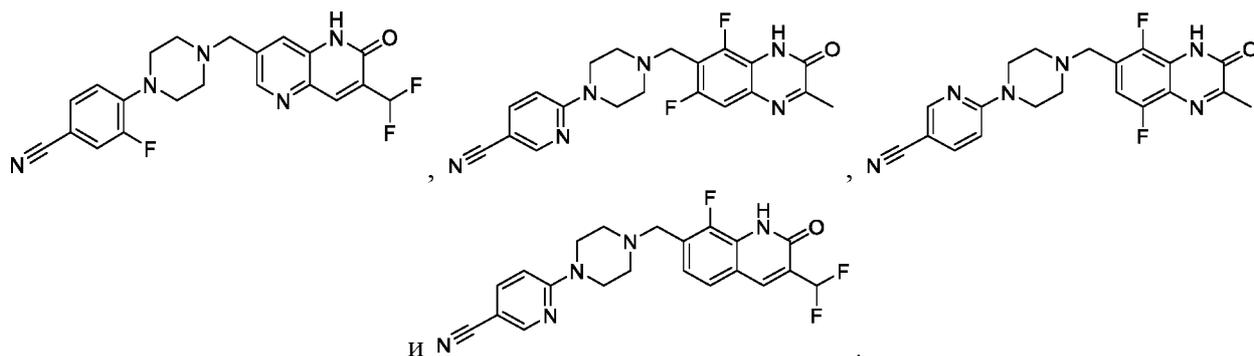
Пример	Структура
82	
83	
84	

**[0085]** Абсолютная метка (abs) добавляется в хиральный центр, чтобы обозначить, что он однозначно представляет собой чистый образец вытянутого стереоизомера.

**[0086]** Метка OR (or) обозначает чистое вещество, но абсолютная конфигурация стереохимического центра неизвестна. После хирального разделения с изолированными чистыми структурами множество OR-меток (OR указывает чистоту) с тем же числовым значением будет указывать на то, что образец представляет собой один из пары чистых энантиомеров (но абсолютная конфигурация стереохимического центра неизвестна).

**[0087]** Метка AND (and) обозначает, что оба изомера присутствуют в изображенном стереохимическом центре. Присвоение различных числовых значений меткам AND означает, что они не зависят друг от друга. Использование меток AND с одинаковыми значениями указывает на то, что два стереоцентра взаимосвязаны и могут меняться только согласованно.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер выбраны из



## Дополнительные формы соединений, описанных в настоящем документе

### Изомеры/стереоизомеры

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, обладают одной или более двойными связями. Соединения, представленные в настоящем документе, включают в себя все цис, транс, син, анти, напротив (*entgegen*) (*E*) и вместе (*zusammen*) (*Z*) изомеры, а также соответствующие их смеси. В некоторых ситуациях соединения, описанные в настоящем документе, обладают одним или более хиральными центрами, а каждый центр существует в конфигурации *R* или конфигурации *S*. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, предложенных в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одного этапа получения, комбинации или превращения, применимы для способов применения, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем введения в реакцию рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом для образования пары диастереоизомерных соединений, отделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциирующие комплексы. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимость, реактивность и т. д.) и разделены за счет использования этих различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют хиральной хроматографией или предпочтительно с помощью методов разделения/выделения на основе различий в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем

извлекают вместе с разделяющим агентом любыми подходящими способами, которые не приводят к рацемизации.

#### *Меченые соединения*

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их изотопно-меченных формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченых изотопом соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченых изотопом соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают в себя меченые изотопом соединения, которые идентичны указанным в настоящем документе, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченые изотопом соединения, например, те, которые входят в радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , пригодны для применения в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные, т. е.  $^3\text{H}$  и карбо-14, т. е.  $^{14}\text{C}$ , изотопы особенно предпочтительны ввиду простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замена тяжелых изотопов, таких как дейтерий, т. е.,  $^2\text{H}$ , продуцирует определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полужизни *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, помечены другими способами, включая, без ограничений, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

#### *Фармацевтически приемлемые соли*

**[0092]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых

вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

**[0093]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, обладают кислотными или основными группами и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или их сольватов или стереоизомеров, или путем отдельного введения очищенного соединения в его свободной форме в реакцию с подходящей кислотой или основанием и выделения полученной таким образом соли.

**[0094]** Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные в результате реакции соединений, описанных в настоящем документе, с минеральной, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включают в себя ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenzoат,  $\gamma$ -гидроксibутират, гидрохлорид, гидробромид, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропиолат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и ксилосульфонат.

**[0095]** Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных путем введения в реакцию свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, без ограничений, неорганические кислоты, такие как

хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т. п. и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота. В некоторых вариантах осуществления для получения солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в настоящем документе, их сольватов или стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот используют другие кислоты, такие как щавелевая, хотя они сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми.

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, которые содержат группу свободной кислоты, вводят в реакцию с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, гидрокарбонат, сульфат, фармацевтически приемлемый катион металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типичные соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, а также соли алюминия и т. п. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия,  $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$  и т. п.

**[0097]** Типичные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, также включают в себя кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления в результате такой кватернизации получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

### *Сольваты*

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде сольватов. В данном изобретении предложены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. В данном изобретении дополнительно предложены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

**[0099]** Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и в некоторых вариантах осуществления образуются в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, могут быть удобно получены или образованы в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Только в качестве примера гидраты соединений, описанных в настоящем документе, могут быть удобно получены путем рекристаллизации из водной/органической смеси растворителей с использованием органических растворителей, включая, без ограничений, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, могут существовать в не сольватированных, а также сольватированных формах. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, предложенных в настоящем документе.

### *Таутомеры*

**[00100]** В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все возможные таутомеры в формулах, описанных в настоящем документе. Таутомеры представляют собой соединения, которые трансформируются путем миграции атома водорода, сопровождающегося переключением одинарной связи и смежной двойной связи. В структурах связи, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Предусмотрены все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH.

### **Способы лечения**

**[00101]** В настоящем документе описаны способы лечения заболевания, в котором ингибирование PARP является полезным, причем способ включает введение соединения,

описанного в настоящем документе. Также в настоящем документе описаны способы лечения заболевания, в котором ингибирование PARP1 является полезным, причем способ включает введение соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гемобластоз, онкологическое заболевание органов желудочно-кишечного тракта, такое как рак желудка или колоректальный рак, или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, рак толстой кишки, глиобластому, лимфому, меланому или рак шейки матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, онкологическое заболевание головного мозга и ЦНС, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак почки, лейкоз, рак легкого, меланому, миелому, онкологическое заболевание ротовой полости, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак желудка, рак щитовидной железы или рак матки.

**[00102]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В некоторых вариантах осуществления рак имеет метастазы в головном мозге.

**[00103]** В некоторых вариантах осуществления рак включает в себя мутации BRCA1 и/или BRCA2.

**[00104]** В некоторых вариантах осуществления рак, включающий в себя мутации BRCA1 и/или BRCA2, представляет собой рак мочевого пузыря, онкологическое заболевание головного мозга и ЦНС, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак почки, лейкоз, рак легкого, меланому, миелому, онкологическое заболевание ротовой полости, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак желудка, рак щитовидной железы или рак матки.

**[00105]** В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, вызванный дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от флорологичной рекомбинации (FIR). Путь репарации DSB ДНК, зависимой от FIR, устраняет двухцепочечные разрывы (DSB) в ДНК посредством гомологичных механизмов для преобразования непрерывной ДНК-спирали. Компоненты пути репарации DSB ДНК, зависимой от FIR, включают, но не ограничиваются ими, ATM (NM\_000051), RAD51 (NM\_002875), RAD51 L1 (NM\_002877), RAD51 C (NM\_002876), RAD51 L3 (NM\_002878), DMC1 (NM\_007068), XRCC2

(NM\_005431), XRCC3 (NM\_005432), RAD52 (NM\_002879), RAD54L (NM\_003579), RAD54B (NM\_012415), BRCA1 (NM\_007295), BRCA2 (NM\_000059), RAD50 (NM\_005732), MRE11A (NM\_005590) и NBS1 (NM\_002485). Другие белки, участвующие в пути репарации DSB ДНК, зависимой от FIR, включают регуляторные факторы, такие как EMSY. В некоторых вариантах осуществления рак, вызванный дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от FIR, содержит одну или более раковых клеток, которые имеют пониженное или нейтрализующую способность к репарации DSB ДНК через этот путь, по сравнению с нормальными клетками, т. е. активность пути репарации DSB ДНК, зависимой от FIR, может быть снижена или устранена в одной или более раковых клетках.

**[00106]** В некоторых вариантах осуществления активность одного или более компонентов пути репарации DSB ДНК, зависимой от FIR, устраняется в одной или более раковых клетках индивидуума, имеющего рак, вызванный дефицитом активности репарации DSB ДНК, зависимой от FIR.

**[00107]** В некоторых вариантах осуществления раковые клетки имеют дефицитный фенотип BRCA1 и/или BRCA2, т. е. активность BRCA1 и/или BRCA2 в раковых клетках снижается или устраняется. Раковые клетки с этим фенотипом могут быть дефицитными в BRCA1 и/или BRCA2, т. е. экспрессию и/или активность BRCA1 и/или BRCA2 в раковых клетках можно уменьшить или устранить, например, посредством мутации или полиморфизма в кодирующей нуклеиновой кислоте или посредством амплификации, мутации или полиморфизма в гене, кодирующем регуляторный фактор, например ген EMSY, который кодирует регуляторный фактор BRCA2. BRCA1 и BRCA2 представляют собой известные супрессоры опухолей, у которых аллели дикого типа часто теряются в опухолях гетерозиготных носителей. Также известно, что амплификация гена EMSY, кодирующего фактор связывания BRCA2, связана с раком молочной железы и яичника. Носители мутаций в BRCA1 и/или BRCA2 также подвержены повышенному риску определенных видов рака, включая рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гемобластоз, онкологическое заболевание органов желудочно-кишечного тракта и рак легкого.

**[00108]** Также в настоящем документе описан способ лечения рака, содержащего мутацию гена, вызывающую дефицит гомологичной репарации, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления мутация гена, вызывающего дефицит гомологичной репарации, включает

ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L или любые их комбинации.

**[00109]** Также в настоящем документе описан способ лечения рака, локализующегося в головном мозге, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

**[00110]** В некоторых вариантах осуществления рак, присутствующий в головном мозге, возникает из первичных периферических опухолей, которые метастазировали в головной мозг. В некоторых вариантах осуществления рак, локализующийся в головном мозге, возникает из основных тканей головного мозга.

**[00111]** Также в настоящем документе описан способ лечения рака головного мозга, включающий введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

**[00112]** В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой первичную опухоль головного мозга, которая развивается в головном мозге и имеет тенденцию оставаться там.

**[00113]** В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой вторичную опухоль головного мозга. Эти виды рака развиваются где-то в другом месте организма и распространяются в головной мозг. Наиболее распространенные виды рака, которые распространяются в головной мозг, включают рак легкого, молочной железы, почки, толстой кишки и кожи.

**[00114]** В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер способны проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В некоторых вариантах осуществления доля соединения, которая проникает через ГЭБ, составляет  $> 0,1$ , где 1 означает полное проникновение через ГЭБ, а 0 — отсутствие проникновения. В некоторых вариантах осуществления доля соединения, которая проникает через ГЭБ, составляет  $> 0,2$ . В некоторых вариантах осуществления доля соединения, которая проникает через ГЭБ, составляет  $> 0,3$ . В некоторых вариантах осуществления долю соединения, которая проникает через ГЭБ, измеряют с помощью анализа  $kr,uu$  у крыс. В некоторых вариантах осуществления этот параметр соединения составляет  $> 0,3$  (т. е. от 0,3 до 1), как определено в анализе  $kr,uu$  у крыс.

## Дозирование

**[00115]** В определенных вариантах осуществления композиции, содержащие соединение (я), описанное в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В определенных терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья, массы тела пациента и ответа на лекарственные средства и решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включая, без ограничений, повышение дозы и/или дозу в диапазоне клинических испытаний.

**[00116]** В профилактических целях композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, расстройства или состояния или иным образом подверженному риску его развития. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В этом применении точные количества также зависят от состояния здоровья, веса и т. п. пациента. При использовании у пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее отмечался по меньшей мере один симптом или фактор риска рассматриваемого заболевания, и который в настоящее время находится в ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, чтобы предотвратить возврат симптомов заболевания или состояния.

**[00117]** В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача соединения вводятся постоянно, т. е. в течение продолжительного периода времени, в том числе в течение периода жизни пациента, для облегчения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

**[00118]** В определенных вариантах осуществления, в которых статус пациента улучшается, доза вводимого лекарственного средства временно уменьшается или введение временно приостанавливается в течение определенного периода времени (т. е.,

«лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах осуществления продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул в качестве примера составляет только 10–100%, включая, например, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

**[00119]** После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии в конкретных вариантах осуществления дозировка или частота введения или и то, и другое снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение при заболевании, расстройстве или состоянии. Однако в определенных вариантах осуществления пациент требует периодического или ежедневного лечения на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

**[00120]** Количество данного агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, например, масса, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в зависимости от конкретных обстоятельств дела, включая, например, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, которых лечат.

**[00121]** Однако, как правило, дозы, применяемые для взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,01–5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для взрослого человека, составляют от около 1 мг до около 1000 мг в день. В одном варианте осуществления желаемая доза удобно представлена в однократной дозе или в разделенных дозах, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более разделенных доз в день.

**[00122]** В одном варианте осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, составляют от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основе ряда переменных в отношении схемы лечения индивидуума. В различных вариантах осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, без ограничений, активность применяемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и решение лечащего врача.

**[00123]** Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем определяются стандартными фармацевтическими процедурами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, включая, без ограничений, определение LD<sub>10</sub> и ED<sub>90</sub>. Соотношение дозы между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается в виде соотношения между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. В определенных вариантах осуществления данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, используются для составления терапевтически эффективного дневного диапазона доз и/или терапевтически эффективной единицы дозы для применения у млекопитающих, включая людей. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. В определенных вариантах осуществления ежедневный диапазон доз и/или количество единичной дозы варьируются в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

**[00124]** В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера представляет собой: (a) системное введение млекопитающему и/или (b) введение перорально млекопитающему; и/или (c) внутривенное введение млекопитающему; и/или (d) введение млекопитающему путем инъекции; и/или (e) введение местно млекопитающему; и/или (f) введение млекопитающему несистемно или локально.

**[00125]** В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему множество раз в течение одного дня.

**[00126]** В любом из вышеупомянутых аспектов представляют собой дополнительные варианты осуществления, включающие множество введений эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически, как в одной дозировке; (ii) время между множественными введениями составляет 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят субъекту каждые 12 часов; (v) соединение вводят субъекту каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления способ включает в себя лекарственные каникулы, причем введение соединения временно приостанавливают или временно уменьшают дозу вводимого соединения; в конце

лекарственных каникул дозирование соединения возобновляют. В одном варианте осуществления продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

### **Пути введения**

**[00127]** Подходящие пути введения включают, но не ограничиваясь ими, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечную, подкожную, внутривенную, интрамедуллярную инъекцию, а также интратекальную, прямую интравентрикулярную, внутрибрюшинную, внутрилимфатическую и интраназальную инъекцию.

**[00128]** В определенных вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, вводят местным, а не системным способом, например, посредством инъекции соединения непосредственно в орган, часто в составе депо-препарата или состава с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления составы длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления лекарственное средство доставляют в системе таргетной доставки лекарств, например, в липосоме, покрытой специфическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы нацелены на орган и избирательно им поглощаются. В других вариантах осуществления соединения, как описано в настоящем документе, представлено в форме состава с быстрым высвобождением в форме состава с пролонгированным высвобождением или в форме состава с промежуточным высвобождением. В других вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят местно.

### **Фармацевтические композиции/составы**

**[00129]** Соединения, описанные в настоящем документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. В одном варианте осуществления соединения по данному изобретению можно вводить животным. Соединения можно вводить перорально или парентерально, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное, подкожное, ректальное и местное введение.

**[00130]** В другом аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Фармацевтические композиции готовят традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые можно применять фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, девятнадцатое издание (Истон, Пенсильвания: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, седьмое издание (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в данный документ посредством ссылки для такого раскрытия.

**[00131]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбирают из носителей, связующих веществ, наполнителей, суспендирующих агентов, ароматизаторов, подсластителей, агентов для улучшения распадаемости, диспергирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смазывающих веществ, красителей, разбавителей, солюбилизаторов, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов, усилителей проникновения, смачивающих агентов, противовспенивающих агентов, антиоксидантов, консервантов и любых их комбинаций.

**[00132]** Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят субъекту соответствующим способом введения, включая, без ограничений, пероральное, парентеральное (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное), интраназальное, буккальное, местное, ректальное или трансдермальное введение. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, водные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, суспензии, самоэмульгирующие дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые пероральные лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, композиции с контролируемым высвобождением, композиции с быстрым расплавом, таблетки, капсулы, пилюли, порошки, драже, шипучие составы, лиофилизированные составы, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с

пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

**[00133]** Фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер изготавливают обычным способом, например, посредством обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, герметизации, захвата или сжатия.

**[00134]** Фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердого эксципиента с одним или более соединениями, описанными в настоящем документе, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных компонентов, при необходимости, для получения таблеток или сердцевин драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь трагакант, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При необходимости добавляют средства для улучшения распадаемости, такие как поперечно-сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В некоторых вариантах осуществления в покрытия таблеток или драже добавляют красители или пигменты для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активных соединений.

**[00135]** -Фармацевтические композиции, которые вводят перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. -Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения растворяют или суспендируют в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы.

**[00136]** Фармацевтические композиции для исходного применения составлены в виде инфузий или инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, пригодная для инъекции или инфузии, включает стерильные водные растворы

или дисперсии или стерильные порошки, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления жидкий носитель представляет собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, физиологический раствор, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т. п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

### **Комбинации**

**[00137]** В настоящем документе описаны способы лечения рака с использованием соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

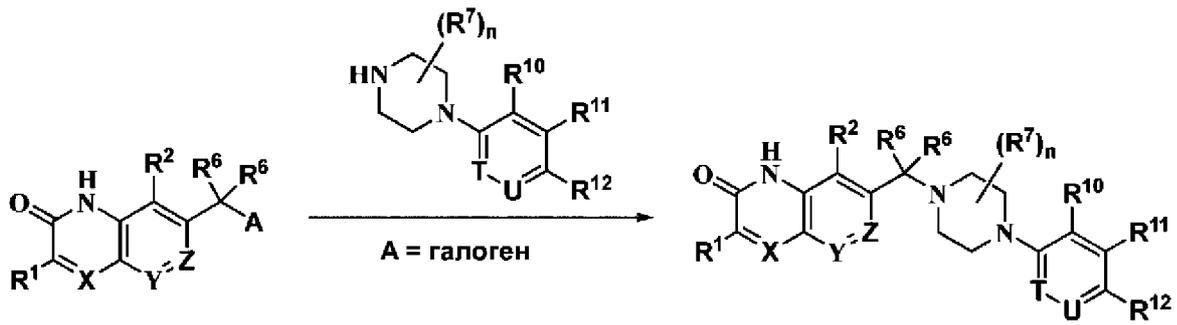
**[00138]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

**[00139]** В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят одновременно с раскрытым в настоящем документе соединением. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент и соединение, раскрытое в настоящем документе, вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят реже, чем соединение, раскрытое в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят чаще, чем соединение, раскрытое в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят до введения соединения, раскрытого в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят после введения соединения, раскрытого в настоящем документе.

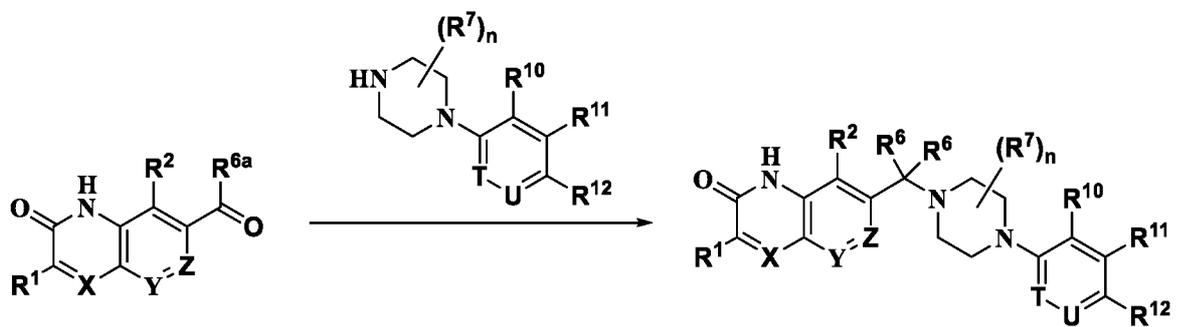
### **ПРИМЕРЫ**

**[00140]** Соединения, описанные в настоящем документе, синтезированы, как в общих чертах описано на общей схеме 1 и общей схеме 2.

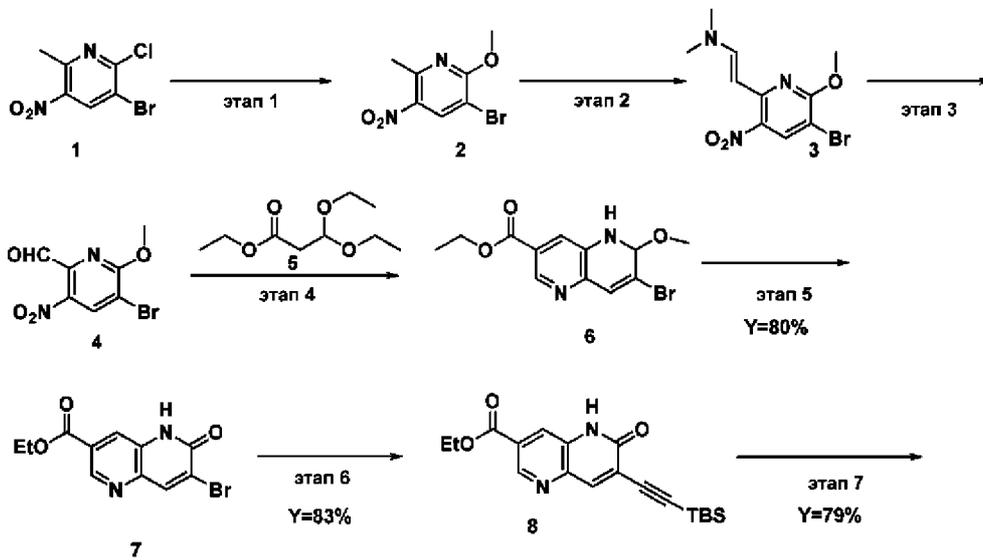
Общая схема 1

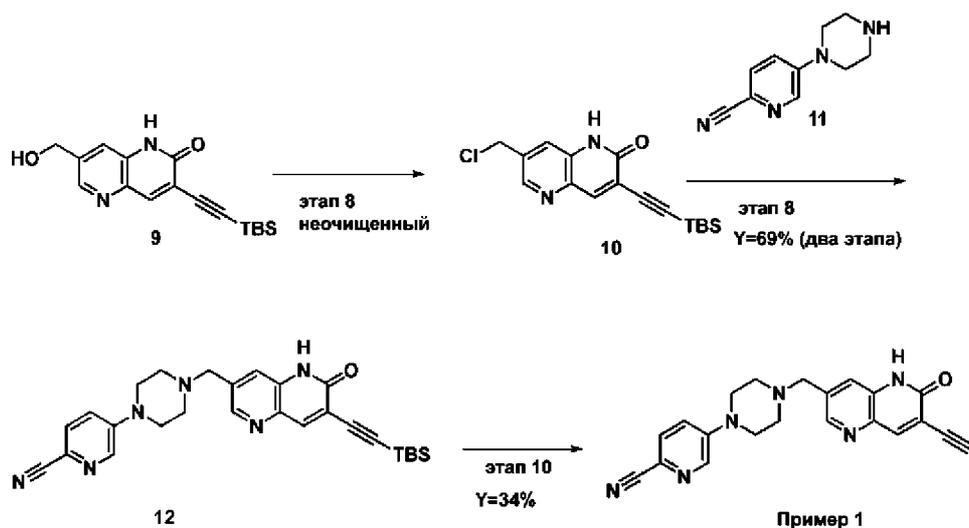


Общая схема 2



Пример 1





### Этап 1. Получение 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина

**[00141]** К перемешиваемой смеси 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридина (20,00 г, 79,54 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50 мл) по каплям добавляли NaOMe (15,76 г, 87,49 ммоль, 1,10 экв., 30% масс.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир : EtOAc = 1:1,  $R_f = 0,4$ ). По завершении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до получения 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина (20 г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,66 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

### Этап 2. Получение (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)-N,N-диметилэтен-1-амина

**[00142]** Смесь 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина (15,00 г, 60,72 ммоль, 1,00 экв.) в DMF — DMA (100 мл) и DMF (100 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир : EtOAc = 1:1,  $R_f = 0,5$ ). Смеси давали остыть до комн. темп., а затем концентрировали при пониженном давлении до получения неочищенного (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)-N,N-диметилэтен-1-амина. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки.

### Этап 3. Получение 5-бром-6-метокси-3-нитропиколиналильдегида

**[00143]** К перемешиваемой смеси (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)этенил]диметиламина (18,01 г, неочищенный) в ТГФ (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) частями добавляли  $\text{NaIO}_4$  (28,00 г, 131,07 ммоль, 2,20 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную

смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир : EtOAc = 5:1,  $R_f = 0,2$ ). Реакцию останавливали добавлением насыщ. водного раствора гипосульфита натрия (100 мл) при комн. темп. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,16 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 4,10 (с, 3H).

#### **Этап 4. Получение этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00144]** К перемешиваемой смеси 5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-карбальдегида (7,00 г, неочищенный) и этил-3,3-диэтоксипропаноата (20,40 г, 107,27 ммоль, 4,00 экв.) в EtOH (100 мл) частями добавляли  $\text{SnCl}_2$  (26,25 г, 134,09 ммоль, 5,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения неочищенного продукта. Далее неочищенный продукт очищали растиранием с гексаном (50 мл) до получения этил 7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (3,50 г, 18,5%, за три этапа). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,0$

#### **Этап 5. Получение этил-7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00145]** К раствору этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 16,07 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (400 мл) по каплям добавляли TMSI (13,8 мл, 96,42 ммоль, 6,00 экв.) при комн. темп. Готовую реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смеси давали остыть до комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения этил-7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (3,8 г, 80%). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296,95$ .

#### **Этап 6. Получение этил-7-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00146]** Смесь этил-7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,50 г, 5,05 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил(этинил)диметилсилана (850 мг, 6,05 ммоль, 1,20 экв.), CuI (0,19 г, 1,01 ммоль, 0,20 экв.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,53 г, 15,15 ммоль, 3 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,35 г, 0,51 ммоль,

0,10 экв.) в DMF (45 мл) перемешивали в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере азота. Смеси давали остыть до комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (450 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 450 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 450 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения этил-7-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 83%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 357,2.

#### **Этап 7. Получение 3-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00147]** К перемешиваемой смеси этил-7-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,20 г, 3,37 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LiEt<sub>3</sub>BH (13,46 мл, 13,46 ммоль, 4,00 экв., 1 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию гасили добавлением лимонной кислоты (5,05 мл, 5,05 ммоль, 1,50 экв., 1 М) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения 3-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (840 мг, 79%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 315,0.

#### **Этап 8. Получение 3-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00148]** К перемешиваемой смеси 3-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (92 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (1 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (0,06 мл, 0,88 ммоль, 3,00 экв., 1,64 г/мл) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении до получения 3-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (97 мг, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H+MeCN]<sup>+</sup> = 374,2.

#### **Этап 9. Получение 5-[4-({7-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбонитрила**

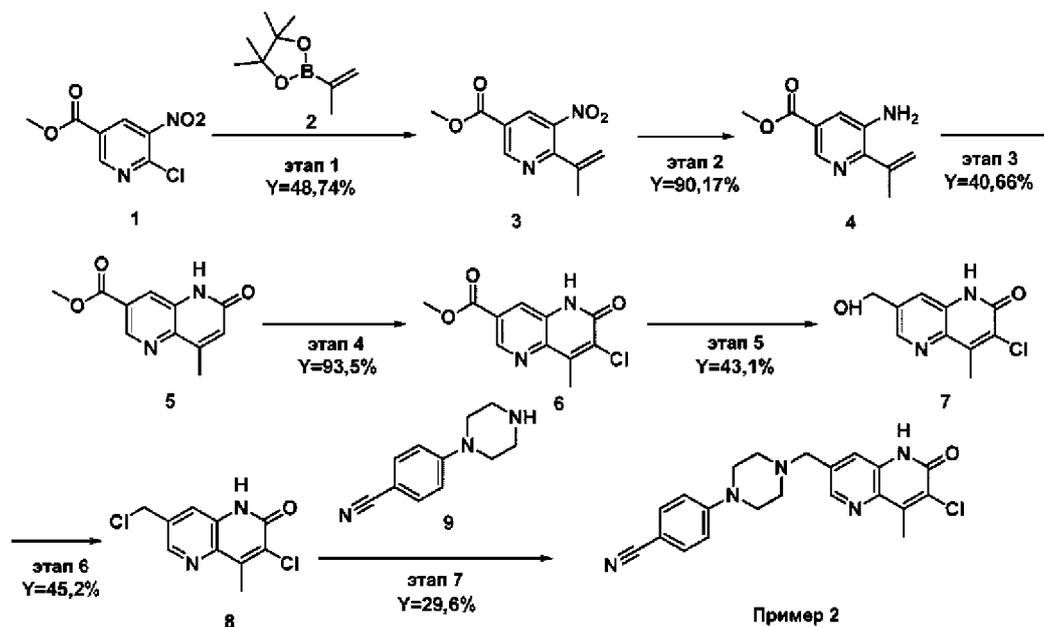
**[00149]** К перемешиваемой смеси 5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбонитрила гидрохлорида (119 мг, 0,53 ммоль, 1,48 экв.), DIEA (232 мг, 1,80 ммоль, 5,00 экв.) и 3-[2-

(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (120 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (5 мл) частями добавляли KI (11 мг, 0,07 ммоль, 0,20 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения 5-[4-({7-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбонитрила (120 мг, 69%).

**Этап 10. Получение 5-{4-[(7-этинил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-карбонитрила**

**[00150]** К перемешиваемой смеси 5-[4-({7-[2-(трет-бутилдиметилсилил)этинил]-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил}метил)пиперазин-1-ил]пиридин-2-карбонитрила (120 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,5 мл) по каплям добавляли ТВАФ (0,27 мл, 0,27 ммоль, 1,10 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (120 мг) очищали препаративной ВЭЖХ до получения 5-{4-[(7-этинил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-карбонитрила (31,3 мг, 34%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z): [М-Н]<sup>+</sup> = 369,1; <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17 (с, 1Н), 8,48 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,64 (д, 1Н), 7,36 (дд, 1Н), 4,51 (с, 1Н), 3,67 (с, 2Н), 3,47–3,38 (м, 4Н), 2,60–2,52 (м, 4Н).

## Пример 2



### Этап 1. Получение метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата

**[00151]** Смесь метил-6-хлор-5-нитропиридин-3-карбоксилата (10,00 г, 46,17 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (15,52 г, 92,34 ммоль, 2,00 экв.),  $K_2CO_3$  (12,76 г, 92,34 ммоль, 2,00 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (3,38 г, 4,62 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (150 мл) и воде (15 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водным раствором NaCl (3 x 100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE / ЭА (1:1) до получения метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 48,74%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 222,95$   $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,25 (д, 1H), 8,74 (д, 1H), 5,41–5,47 (м, 1H), 5,13–5,21 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,16 (дд, 3H).

### Этап 2. Получение метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата

**[00152]** К перемешиваемому раствору метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 22,50 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли  $NH_4Cl$  (25 мл, насыщ. водн. раствор) и Fe (5,03 г, 90,01 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли  $CH_2Cl_2$ /2-пропанолом (5:1, 200 мл) и промывали

водой (250 мл) и соевым раствором (250 мл). Органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате получили метил-5-амино-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилат (3,90 г, 90,17%), который применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193,15$   $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,29 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 5,51–5,47 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,39–5,36 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,08 (т, 3H).

### **Этап 3. Получение метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00153]** Раствор трифосгена (1,54 г, 5,20 ммоль, 0,50 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли к раствору метил-5-амино-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (3,90 г, 20,29 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,16 г, 60,87 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (40 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением  $\text{MeOH}$  (30 мл) при 0 °С. Полученную смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 2-пропанолом (5:1, 3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,80 г, 40,66%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219,1$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,92 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

### **Этап 4. Получение метил-7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00154]** К раствору метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (600 мг, 2,75 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{NCS}$  (587 мг, 4,40 ммоль, 1,60 экв.) в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (7 мл) добавляли по каплям 2,2-дихлоруксусную кислоту (71 мг, 0,55 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (650 мг, 93,5%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253,0$   $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,90 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

### **Этап 5. Получение 3-хлор-7-(гидроксиметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00155]** К перемешанному раствору метил-7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (600 мг, 2,38 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2 мл, 2,5 М в ТГФ, 4,75 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь

перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением HCl (1 мл, 12 M) при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-7-(гидроксиметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (230 мг, 43,1%). ЖХМС: (ИЭР+H, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 225,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,24 (уш., 1H), 8,48 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 2,63 (с, 3H).

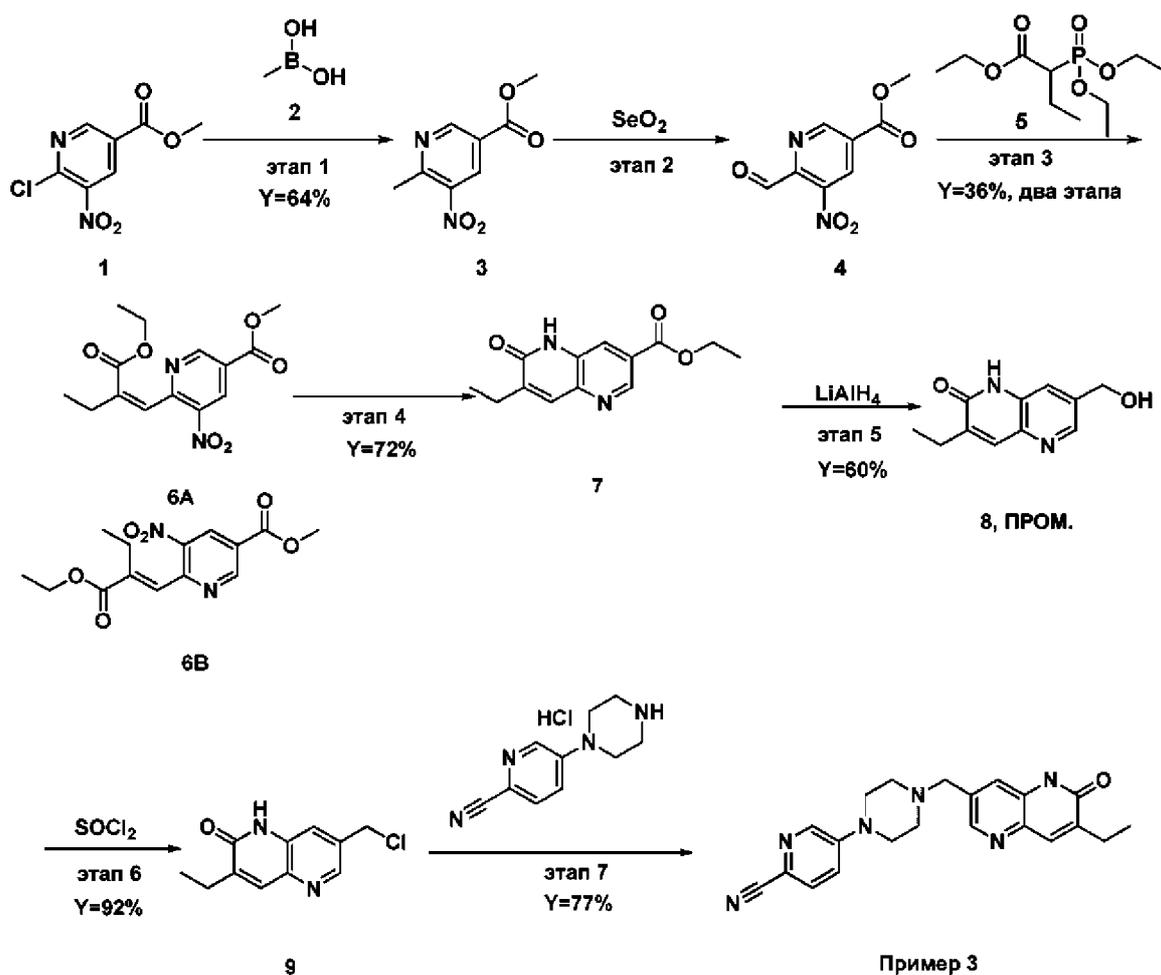
#### **Этап 6. Получение 3-хлор-7-(хлорметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00156]** К перемешанному раствору 3-хлор-7-(гидроксиметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (200 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (7 мг, 0,09 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (318 мг, 2,67 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-7-(хлорметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (98 мг, 45,2%). ЖХМС: (ИЭР+H, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 243,0.

#### **Этап 7. Получение 4-{4-[(7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}бензонитрила**

**[00157]** Раствор 3-хлор-7-(хлорметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (25 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (66 мг, 0,51 ммоль, 5,00 экв.), KI (4 мг, 0,02 ммоль, 0,20 экв.) и 4-(пиперазин-1-ил)бензонитрила (19 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Чистую фракцию концентрировали, затем лиофилизировали с получением 4-{4-[(7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}бензонитрила (12 мг, 29,6%). ЖХМС: (ИЭР-H, m/z): [M-H]<sup>-</sup> = 392,15. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (с, 1H), 8,51 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,02 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,38–3,34 (м, 4H), 2,64 (с, 3H), 2,57–2,54 (м, 4H).

### Пример 3



#### Этап 1. Получение метил-6-метил-5-нитропиридин-3-карбоксилата

**[00158]** К перемешиваемой смеси метил-6-хлор-5-нитропиридин-3-карбоксилата (5 г, 273,08 ммоль, 1,00 экв.) и метилборной кислоты (2,75 г, 46,17 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (60 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,83 г, 1,15 ммоль, 0,05 экв.) и CsF (7 г, 46,17 ммоль, 2,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. Полученную смесь добавляли к 500 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-6-метил-5-нитропиридин-3-карбоксилата (2,9 г, 64%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 197,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,29 (д, 1H), 8,84 (д, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,94 (с, 3H).

#### Этап 2. Получение метил-6-формил-5-нитропиридин-3-карбоксилата

**[00159]** Смесь метил-6-метил-5-нитропиридин-3-карбоксилата (35 г, 178,42 ммоль, 1,00 экв) и SeO<sub>2</sub> (30 г, 267,64 ммоль, 1,50 экв) в диоксане (200 мл) перемешивали в течение

ночи при 110 °С в атмосфере азота. Впоследствии полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (5 x 200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем неочищенный продукт растворяли в ТГФ (200 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ТГФ (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением нитропиридин-3-карбоксилата (40 г, неочищенный). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 211,1$ .

**Этап 3. Получение метил-(Z)-6-(2-(этоксикарбонил)бут-1-ен-1-ил)-5-нитроникотината [00160]** К перемешанному раствору NaN (11,42 г, 285,52 ммоль, 1,50 экв., 60% масс.) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли этил-2-(диэтоксифосфорил)бутаноат (72 г, 285,52 ммоль, 1,50 экв.) в ТГФ (50 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С и затем нагревали до 40 °С и перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до -78 °С и затем по каплям добавляли метил-6-формил-5-нитропиридин-3-карбоксилат (40 г, 190,35 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (100 мл) при 0 °С. В полученную смесь добавляли 400 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением метил-(Z)-6-(2-(этоксикарбонил)бут-1-ен-1-ил)-5-нитроникотината (20 г, 36%, два этапа) и метил-(E)-6-(2-(этоксикарбонил)бут-1-ен-1-ил)-5-нитроникотината (8,8 г). Данные для метил-(Z)-6-(2-(этоксикарбонил)бут-1-ен-1-ил)-5-нитроникотината: ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 309,1$ . <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,27 (д, 1H), 8,88 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 4,22–4,16 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,59 (кд, 2H), 1,25 (т, 3H), 1,19 (т, 3H). Данные для метил-(E)-6-(2-(этоксикарбонил)бут-1-ен-1-ил)-5-нитроникотината: ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 309,1$ . <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,45 (д, 1H), 8,88 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,34 (к, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,67 (к, 2H), 1,39 (т, 3H), 1,15 (т, 3H).

**Этап 4. Получение этил-7-этил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00161]** К перемешиваемой смеси метил-6-[(1Z)-3-этокси-2-этил-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-5-нитропиридин-3-карбоксилата (9,00 г, 29,19 ммоль, 1,00 экв.) и Fe (16,30 г, 291,93 ммоль, 10,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли CaCl<sub>2</sub> (19,44 г, 175,16 ммоль, 6,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (5 x 100 мл) и объединенный фильтрат

концентрировали. Полученную смесь добавляли к 250 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 x 250 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-7-этил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (5,2 г, 72%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 247,1. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,06 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 4,38 (к, 2Н), 2,58 (к, 2Н), 1,36 (т, 3Н), 1,20 (т, 3Н).

#### **Этап 5. Получение 3-этил-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00162]** К перемешанному раствору этил-7-этил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (4,00 г, 16,24 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (13 мл, 32,49 ммоль, 2,00 экв., 2,5 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС.

Реакцию останавливали добавлением 1 М водного раствора HCl (16 мл) при 0 °С.

Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3-этил-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (2,00 г, 60%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 204,8. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,91 (с, 1Н), 8,38 (д, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,62 (д, 1Н), 5,49 (т, 1Н), 4,62 (д, 2Н), 2,55 (дд, 2Н), 1,18 (т, 3Н).

#### **Этап 6. Получение 7-(хлорметил)-3-этил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00163]** К перемешиваемой смеси 3-этил-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (300 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (11 мг, 0,15 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (1,05 г, 8,81 ммоль, 6,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали в вакууме.

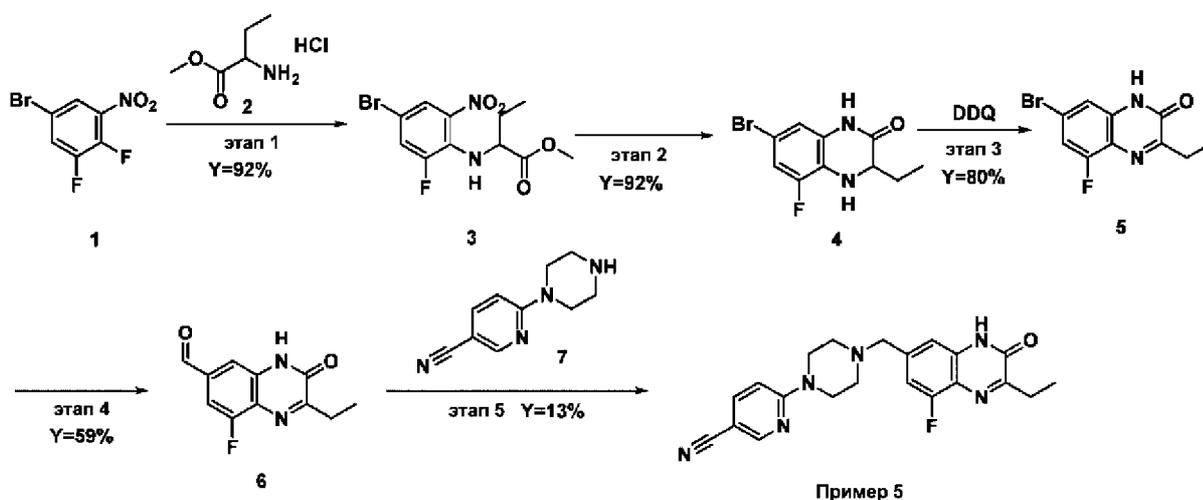
Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-(хлорметил)-3-этил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (300 мг, 92%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 222,8. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,99 (с, 1Н), 8,50 (д, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,70 (д, 1Н), 4,93 (с, 2Н), 2,56 (тд, 2Н), 1,19 (т, 3Н).

#### **Этап 7. Получение 5-{4-[(7-этил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-2-карбонитрила**

**[00164]** К перемешиваемой смеси 5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-карбонитрила, соли HCl (600 мг) и 7-(хлорметил)-3-этил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (500 мг, 2,25 ммоль, 1,00 экв) в ACN (4 мл) добавляли частями DIEA (1,45 г, 11,25 ммоль, 5,00 экв) и KI (75 мг, 0,45 ммоль, 0,20 экв) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл). Водный слой экстрагировали

EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5-{4-[(7-этил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил} пиридин-2-карбонитрила (650 мг, 77%). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 375,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,86 (с, 1H), 8,41–8,35 (м, 2H), 7,75 (т, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,36 (дд, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,52–3,42 (м, 4H), 2,61–2,54 (м, 6H), 1,18 (т, 3H).

### Пример 5



#### Этап 1. Получение метил-2-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)амино]бутаноата

**[00165]** К перемешиваемой смеси 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензола (10,00 г, 42,02 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида метил-2-аминобутаноата (6,43 г, 42,02 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (200 мл) по каплям добавляли DIEA (27,15 г, 210,10 ммоль, 5,00 экв.) при комн. темп. Полученную смесь разводили водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (8 x 300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, чистую фракцию концентрировали в вакууме с получением метил-2-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)амино]бутаноата (13,00 г, 92%). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 334,9$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,09 (т, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,79 (дд, 1H), 4,56 (дтд, 1H), 3,69 (с, 3H), 1,97–1,79 (м, 2H), 0,91 (т, 3H).

#### Этап 2. Получение 7-бром-3-этил-5-фтор-3,4-дигидро-1Н-хиноксалин-2-она

**[00166]** К перемешиваемой смеси Fe (5,00 г, 89,52 ммоль, 5,00 экв.) в AcOH (100 мл) по каплям добавляли метил-2-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)амино]бутаноат (6,00 г,

17,90 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (20 мл) при 80 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Ход реакции контролировали посредством ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10/1). Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с водой (3 x 100 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 20 мл). В результате получали 7-бром-3-этил-5-фтор-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-он (4,5 г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (с, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,78 (д, 1H), 1,72–1,62 (м, 2H), 0,88 (т, 3H).

### Этап 3. Получение 7-бром-3-этил-5-фтор-1H-хиноксалин-2-она

**[00167]** К перемешанному раствору 7-бром-3-этил-5-фтор-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (4,40 г, 16,11 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (100 мл) частями добавляли DDQ (4,39 г, 19,33 ммоль, 1,20 экв) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (100 мл) при 0 °С. Остаток очищали растиранием с насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн.) (5 x 100 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3 x 100 мл) с получением 7-бром-3-этил-5-фтор-1H-хиноксалин-2-она (3,50 г, 80%). ЖХМС: (ИЭР-Н, *m/z*): [M-H]<sup>-</sup> = 269,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,51 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 2,79 (к, 2H), 1,21 (т, 3H).

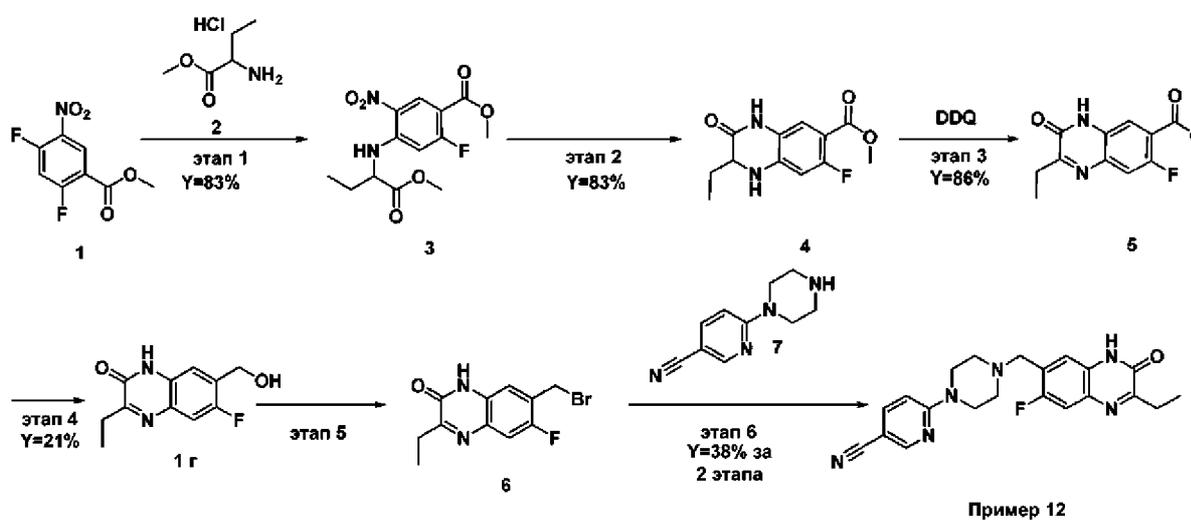
### Этап 4. Получение 2-этил-8-фтор-3-оксо-4H-хиноксалин-6-карбальдегида

**[00168]** К раствору 7-бром-3-этил-5-фтор-1H-хиноксалин-2-она (2,90 г, 10,70 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли TMEDA (1,49 г, 12,84 ммоль, 1,20 экв.), бис(адамантан-1-ил)(бутил)фосфан (0,77 г, 2,14 ммоль, 0,20 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,24 г, 1,07 ммоль, 0,10 экв.) в сосуде под давлением. Смесь продували азотом в течение 5 мин и затем повышали давление до 30 атм с помощью смеси (CO : H<sub>2</sub> = 1:1). Смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали в вакууме с получением 2-этил-8-фтор-3-оксо-4H-хиноксалин-6-карбальдегида (1,40 г, 59%). ЖХМС: (ИЭР-Н, *m/z*): [M-H]<sup>-</sup> = 219,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,74 (с, 1H), 10,01 (д, 1H), 7,65–7,47 (м, 2H), 2,86 (к, 2H), 1,24 (т, 3H).

### Этап 5. Получение 6-(4-((2-этил-8-фтор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрила

[00169] К перемешанному раствору 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (200 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.) и 2-этил-8-фтор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-карбальдегида (304 мг, 1,38 ммоль, 1,30 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли  $Ti(OiPr)_4$  (453 мг, 1,60 ммоль, 1,50 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Через 2 часа добавляли  $NaBH(AsO)_3$  (901 мг, 4,25 ммоль, 4,00 экв.) при 0 °С и нагревали реакционную смесь до комн. темп. Через 2 ч реакцию останавливали добавлением воды (10 мл) при 0 °С. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (5 x 30 мл). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-((2-этил-8-фтор-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (56,1 мг, 13%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 393,2$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,43 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,16–7,04 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 3,77–3,52 (м, 6H), 2,87–2,75 (м, 2H), 2,50–2,43 (м, 4H), 1,22 (т, 3H).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -125,38.

### Пример 12



### Этап 1. Получение метил-2-фтор-4-[(1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино]-5-нитробензоата

[00170] К перемешиваемой смеси метил-2,4-дифтор-5-нитробензоата (10,00 г, 46,06 ммоль, 1,00 экв.) и метил-2-аминобутаноата, соли HCl (5,40 г, 46,06 ммоль, 1,00 экв.) в NMP (100 мл) по каплям добавляли DIEA (48,1 мл, 276,34 ммоль, 6,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию смесь останавливали добавлением воды (200 мл) при комн. темп. Полученную смесь

экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (8 x 200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-фтор-4-[(1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино]-5-нитробензоата (12 г, 83%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 315,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,80–8,56 (м, 2H), 7,21–6,99 (м, 1H), 4,84–4,74 (м, 1H), 3,85–3,81 (с, 3H), 3,77–3,74 (с, 3H), 2,05–1,82 (м, 2H), 0,91–0,85 (м, 3H).

### **Этап 2. Получение метил-2-этил-7-фтор-3-оксо-2,4-дигидро-1H-хиноксалин-6-карбоксилата**

**[00171]** К перемешиваемой смеси метил-2-фтор-4-[(1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино]-5-нитробензоата (12,00 г, 38,18 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (180 мл) и EtOAc (30 мл) по частям добавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (2,40 г) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере водорода. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. По завершении полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3 x 300 мл). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (пет. эфир / EtOAc) с получением метил-2-этил-7-фтор-3-оксо-2,4-дигидро-1H-хиноксалин-6-карбоксилата (8 г, 83%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 253,0 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,44 (с, 1H), 7,25–7,20 (м, 1H), 7,19–7,14 (с, 1H), 4,00–3,91 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,76–1,60 (м, 2H), 0,94–0,86 (м, 3H).

### **Этап 3. Получение метил-2-этил-7-фтор-3-оксо-4H-хиноксалин-6-карбоксилата**

**[00172]** К перемешиваемой смеси метил-2-этил-7-фтор-3-оксо-2,4-дигидро-1H-хиноксалин-6-карбоксилата (7,00 г, 27,75 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (70 мл) при комн. темп. добавляли DDQ (7,56 г, 33,30 ммоль, 1,20 экв.) в DCM (70 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в азотной атмосфере. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Остаток затем растворяли в насыщ. водн. растворе NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 200 мл) и водой (3 x 200 мл). Твердые вещества очищали растиранием со смесью EtOAc (30 мл) / гексан (100 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали гексаном (3 x 100 мл). Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении с получением метил-2-этил-7-фтор-3-оксо-4H-хиноксалин-6-карбоксилата (6 г, 86%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 251,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,44 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,82 (к, 2H), 1,23 (т, 3H).

#### Этап 4. Получение 3-этил-6-фтор-7-(гидроксиметил)-1Н-хиноксалин-2-она

**[00173]** К перемешиваемой смеси метил-2-этил-7-фтор-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-карбоксилата (5,00 г, 19,98 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (40 мл, 39,96 ммоль, 2,00 экв., 1 моль/л в ТГФ) при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию гасили добавлением воды (1,5 мл), 15% NaOH (1,5 мл) и воды (4,5 мл) при 0 °С. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 30 мл). Твердые вещества растворяли в воде (500 мл) и EtOAc (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (8 x 200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с MeOH (5 мл) и EtOAc (20 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3 x 10 мл). Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 3-этил-6-фтор-7-(гидроксиметил)-1Н-хиноксалин-2-она (1,2 г, 27%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 223,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,38 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 5,52 (уш. с., 1H), 4,64 (с, 2H), 2,80 (к, 2H), 1,18 (т, 3H).

#### Этап 5. Получение 7-(бромметил)-3-этил-6-фтор-1Н-хиноксалин-2-она

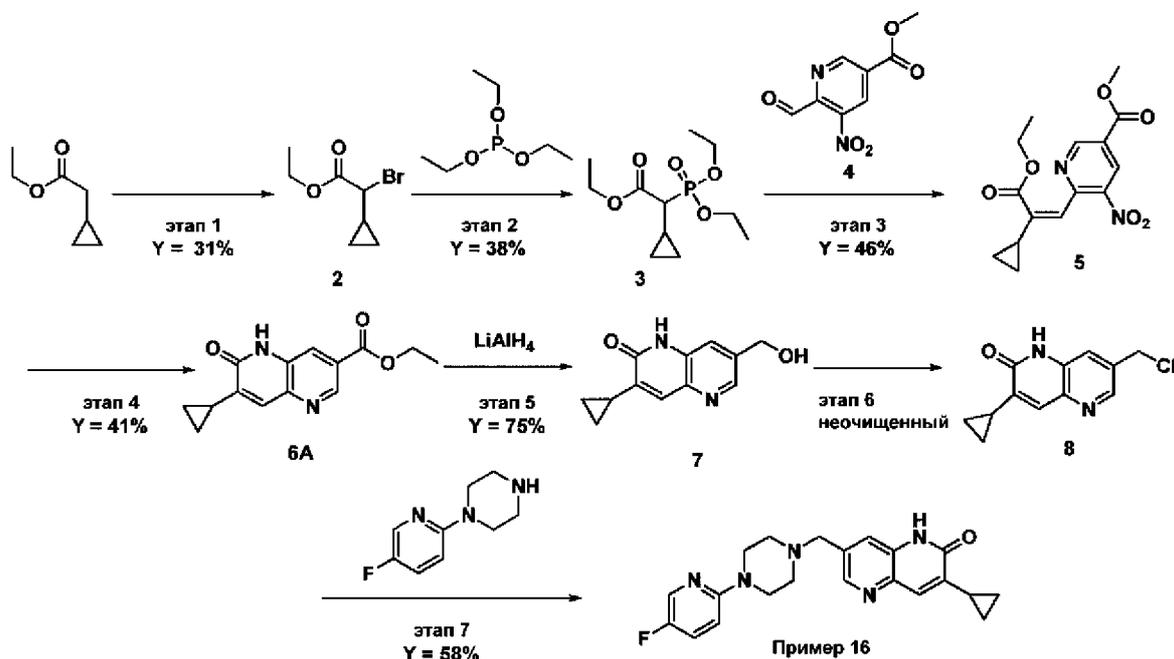
**[00174]** К перемешанному раствору 3-этил-6-фтор-7-(гидроксиметил)-1Н-хиноксалин-2-она (150 мг, 0,68 ммоль, 1,00 экв.) в HBr (4 мл, 33% масс. в AcOH) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 285,0.

#### Этап 6. Получение 6-{4-[(2-этил-7-фтор-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила

**[00175]** Смесь 7-(бромметил)-3-этил-6-фтор-1Н-хиноксалин-2-она (190 мг, 0,67 ммоль, 1,00 экв.), 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (150 мг, 0,80 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (431 мг, 3,33 ммоль, 5,00 экв.) в NMP (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смеси давали остыть до комн. темп. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-{4-[(2-этил-7-фтор-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила (100,2 мг, 38%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 393,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,31 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,54

(д, 1H), 7,38 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 3,75–3,67 (м, 6H), 2,81 (к, 2H), 2,56–2,51 (м, 4H), 1,21 (т, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -124,28.

### Пример 16



#### Этап 1. Получение этил-2-бром-2-циклопропилацетата

**[00176]** К перемешанному раствору этил-2-циклопропилацетата (10,00 г, 78,02 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли LDA (42,9 мл, 85,82 ммоль, 1,10 экв., 2,0 М в ТГФ) при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем по каплям добавляли TMSCl (8,48 г, 78,02 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при нагревании до комн. темп. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С и по каплям добавляли NBS (15,28 г, 85,82 ммоль, 1,10 экв.) в 50 мл ТГФ. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 2 часов и давали нагреться до комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией с получением этил-2-бром-2-циклопропилацетата (5,00 г, 31%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,25 (к, 2H), 3,58 (д, 1H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,31 (т, 3H), 0,92–0,76 (м, 2H), 0,61–0,53 (м, 1H), 0,48–0,40 (м, 1H).

#### Этап 2. Получение этил-2-циклопропил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата

**[00177]** Раствор этил-2-бром-2-циклопропилацетата (5,00 г, 24,14 ммоль, 1,00 экв.) и триэтилфосфита (5,22 г, 31,39 ммоль, 1,30 экв.) перемешивали в течение 24 ч при 130 °С в

атмосфере азота. Остаток очищали обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией с получением этил-2-циклопропил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (2,40 г, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,26–4,07 (м, 6H), 2,19 (дд, 1H), 1,30 (дт, 10H), 0,71 (дддд, 1H), 0,60 (дддд, 1H), 0,47–0,37 (м, 1H), 0,24 (ддтд, 1H).

### **Этап 3. Получение метил 6-[(1Z)-2-циклопропил-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-5-нитропиридин-3-карбоксилата**

**[00178]** К перемешиваемой смеси NaH (0,29 г, 7,14 ммоль, 1,50 экв., 60% масс.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли этил-2-циклопропил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (1,89 г, 7,14 ммоль, 1,50 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С и затем нагревали до 40 °С перемешивали в течение 10 мин в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до -78 °С, затем по каплям добавляли метил-6-формил-5-нитропиридин-3-карбоксилат (1,00 г, 4,76 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (5 мл) при 0 °С. В полученную смесь добавляли 20 мл воды и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-6-[(1Z)-2-циклопропил-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-5-нитропиридин-3-карбоксилата (700 мг, 46%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 320,8.

### **Этап 4. Получение этил-7-циклопропил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00179]** К перемешиваемой смеси метил-6-[(1Z)-2-циклопропил-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-5-нитропиридин-3-карбоксилата (600 мг, 1,87 ммоль, 1,00 экв.) и Fe (1,04 г, 18,73 ммоль, 10,00 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли CaCl<sub>2</sub> (1,24 г, 11,24 ммоль, 6,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (2 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В полученную смесь добавляли 50 мл воды и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-7-циклопропил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (200 мг, 41%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 259,0

### Этап 5. Получение 3-циклопропил-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она

**[00180]** К перемешанному раствору этил-7-циклопропил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (160 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (0,50 мл, 1,23 ммоль, 2,00 экв., 2,5 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением 1 М водной HCl (1 мл) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-циклопропил-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (100 мг, 75%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 217,2.

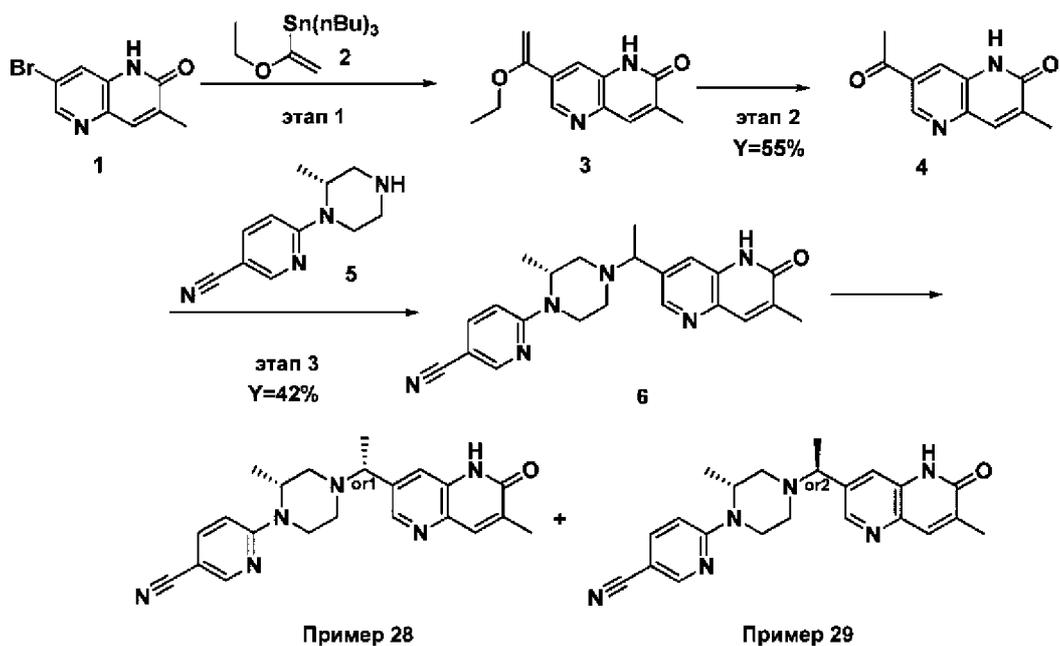
### Этап 6. Получение 7-(хлорметил)-3-циклопропил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она

**[00181]** К перемешиваемой смеси 3-циклопропил-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (80 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (3 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (264 мг, 2,22 ммоль, 6,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(хлорметил)-3-циклопропил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 235,0.

### Этап 7. Получение 3-циклопропил-7-{[4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}-1Н-1,5-нафтиридин-2-она

**[00182]** К перемешанному раствору 1-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазина (100 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) и 7-(хлорметил)-3-циклопропил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (130 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (3 мл) добавляли DIEA (357 мг, 2,76 ммоль, 5,00 экв.) и KI (18 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. и затем выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-циклопропил-7-{[4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (122,8 мг, 58%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 380,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,88 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,55–7,45 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,86 (дд, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,49–2,38 (м, 4H), 2,50–2,45 (м, 4H), 2,20–2,08 (м, 1H), 1,02–0,92 (м, 2H), 0,86–0,78 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -143,41.

## Примеры 28 и 29



### Этап 1. Получение 7-(1-этоксивинил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она

**[00183]** К перемешиваемой смеси 7-бром-3-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (3,00 г, 12,54 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (13,60 г, 37,64 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,44 г, 0,62 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. По завершении реакцию смесь охлаждали до комн. темп. и полученный раствор использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231,1$ .

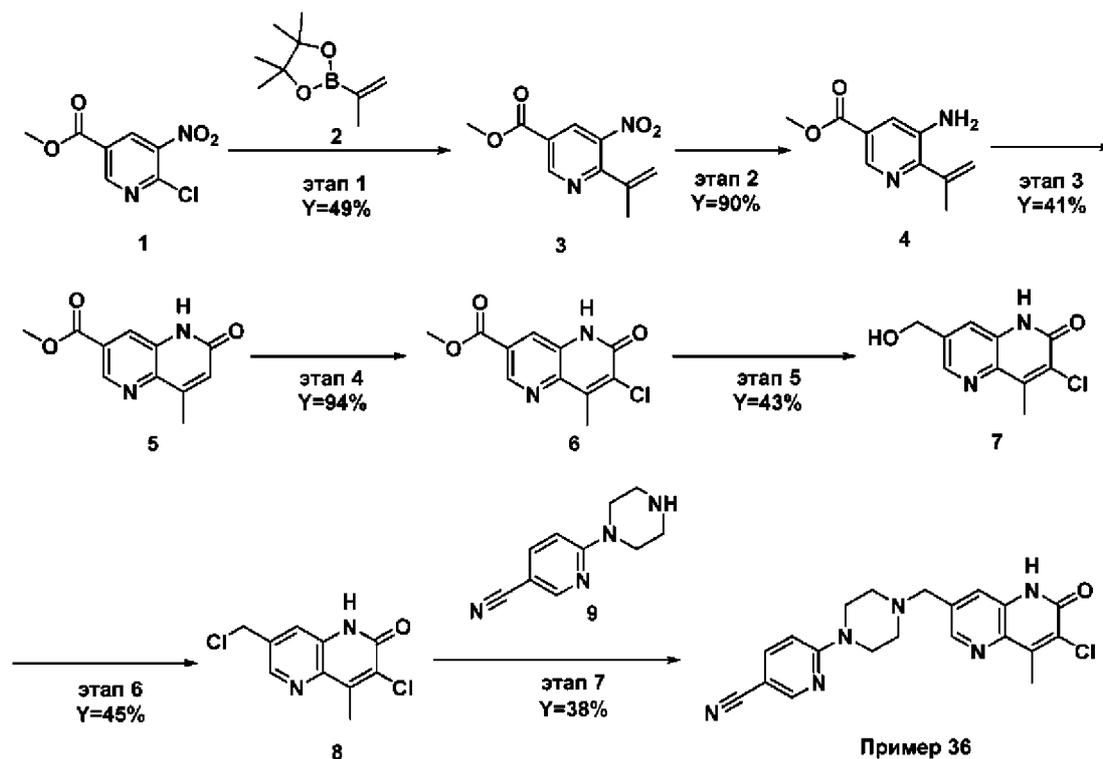
### Этап 2. Получение 7-ацетил-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она

**[00184]** Раствор 7-(1-этоксивинил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она с этапа 1 охлаждали до 0 °С и по каплям обрабатывали конц.  $\text{HCl}$  (4 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (водн.). Полученную смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-ацетил-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (1,39 г, 55% за два этапа). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203,2$ .

**Этап 3. Получение 6-[(2R)-2-метил-4-[1-(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила**

**[00185]** 7-Ацетил-3-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-он (350 мг, 1,73 ммоль, 1,00 экв.) добавляли к раствору 6-[(2R)-2-метилпиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (455 мг, 2,25 ммоль, 1,30 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 мл). Полученную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. К указанной выше смеси по каплям добавляли  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (4,6 мл, 15,58 ммоль, 9,00 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение еще 4 ч при 80 °С и затем охлаждали до комн. темп. К вышеуказанной смеси частями добавляли EtOH (5 мл) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (217 мг, 3,46 ммоль, 2,00 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 80 °С и затем охлаждали до комн. темп. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и перемешивали в течение 1 ч, фильтровали через слой целита и промывали DCM/MeOH (3/1; 300 мл). Водный слой экстрагировали смесью DCM/*i*-PrOH (5/1; 2 x 100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 6-[(2R)-2-метил-4-[1-(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (280 мг, 41,6%). ЖХМС: (ИЭР-Н, *m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389,1$  Диастереомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с получением *rel*-6-[(2R)-2-метил-4-[(1R\*)-1-(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (пример 28, 90,6 мг, *de* = 100%) и *rel*-6- [(2R)-2-метил-4-[(1R\*)-1-(7-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-ил)этил]пиперазин-1-ил]пиридин-3-карбонитрила (пример 29, 69,5 мг, *de* = 100%). **Данные для примера 28:** ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,90 (с, 1H), 8,48–8,43 (дд, 2H), 7,85–7,82 (м, 2H), 7,65–7,64 (д, 1H), 6,86–6,83 (д, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,26–4,22 (д, 1H), 3,59–3,57 (к, 1H), 3,14–3,11 (м, 2H), 2,58–2,50 (д, 1H), 2,18–2,06 (м, 5H), 1,36–1,34 (д, 3H), 1,18–1,15 (д, 3H). **Данные для примера 29:** ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389,1$   $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,85 (с, 1H), 8,48–8,46 (дд, 2H), 7,85–7,81 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 6,86–6,83 (д, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,16–4,12 (д, 1H), 3,70–3,64 (к, 1H), 3,11–3,01 (тд, 1H), 2,88–2,76 (дд, 2H), 2,26–2,03 (м, 5H), 1,34 (д, 3H), 1,22 (д, 3H). Относительная стереохимическая структура для примеров 28 и 29 присваивалась произвольно.

### Пример 36



#### Этап 1. Получение метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата

**[00186]** Смесь метил-6-хлор-5-нитропиридин-3-карбоксилата (10,00 г, 46,17 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (15,52 г, 92,34 ммоль, 2,00 экв.),  $K_2CO_3$  (12,76 г, 92,34 ммоль, 2,00 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (3,38 г, 4,62 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (150 мл) и воде (15 мл) перемешивали в течение 3 часов при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до комн. темп. Полученную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водным раствором  $NaCl$  (3 x 100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 49%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 222,95$

#### Этап 2. Получение метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата

**[00187]** К перемешанному раствору метил-5-нитро-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 22,50 ммоль, 1,00 экв.) в  $MeOH$  (100 мл) добавляли  $NH_4Cl$  (25 мл, насыщ. водн.) и  $Fe$  (5,03 г, 90,01 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь охлаждали до комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток

разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -пропанолом (5:1, 200 мл) и промывали водой (250 мл) и соевым раствором (250 мл). Органические слои высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. В результате получили метил-5-амино-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилат (3,90 г, 90%), который применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 193,15$   $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,29 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 5,51–5,47 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,39–5,36 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,08 (т, 3H).

### **Этап 3. Получение метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00188]** Раствор трифосгена (1,54 г, 5,20 ммоль, 0,50 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли к раствору метил-5-амино-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (3,90 г, 20,29 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,16 г, 60,87 ммоль, 3,00 экв.) в толуоле (40 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением  $\text{MeOH}$  (30 мл) при 0 °С. Полученную смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -пропанолом (5:1, 3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,80 г, 41%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219,1$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,92 (с, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

### **Этап 4. Получение метил-7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00189]** К раствору метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (600 мг, 2,75 ммоль, 1,00 экв.) и  $\text{NCS}$  (587 мг, 4,40 ммоль, 1,60 экв.) в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (7 мл) добавляли по каплям 2,2-дихлоруксусную кислоту (71 мг, 0,55 ммоль, 0,20 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С и затем охлаждали до комн. темп. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (650 мг, 94%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 253,0$   $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).

### **Этап 5. Получение 3-хлор-7-(гидроксиметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00190]** К перемешанному раствору метил-7-хлор-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (600 мг, 2,38 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2 мл, 2,5 М в ТГФ, 4,75 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь

перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением HCl (1 мл, 12 М) при 0 °С.

Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-7-(гидроксиметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (230 мг, 43%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 225,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,24 (уш., 1H), 8,48 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 2,63 (с, 3H).

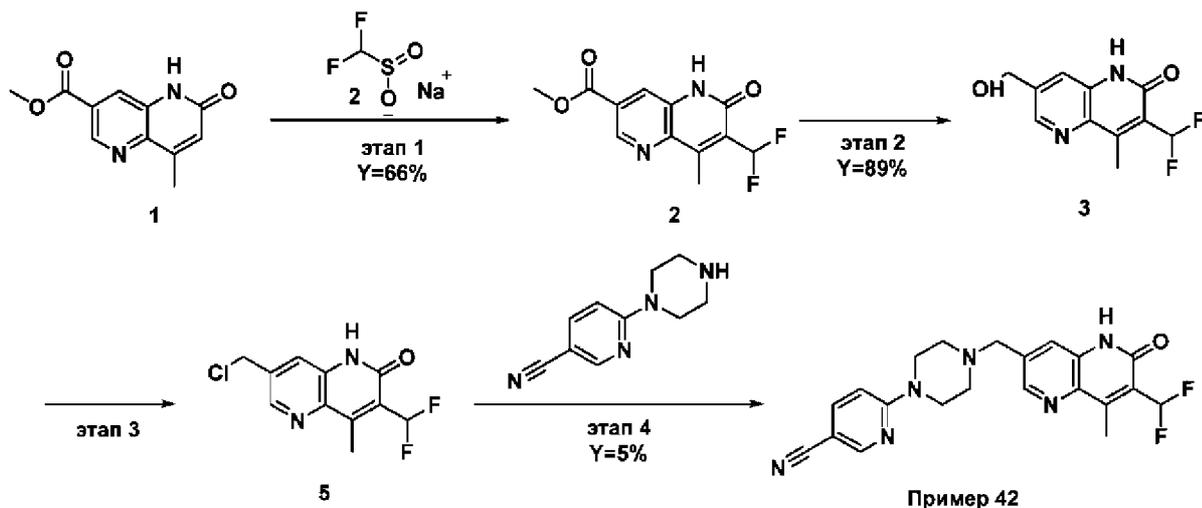
#### **Этап 6. Получение 3-хлор-7-(хлорметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00191]** К перемешанному раствору 3-хлор-7-(гидроксиметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (200 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (7 мг, 0,09 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (318 мг, 2,67 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-7-(хлорметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (98 мг, 45%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 243,0.

#### **Этап 7. Получение 6-{4-[(7-хлор-8-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила**

**[00192]** К перемешиваемой смеси 3-хлор-7-(хлорметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (85 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (66 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв) в ACN (1 мл) добавляли DIEA (136 мг, 1,05 ммоль, 3,00 экв) и KI (1 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением неочищенного продукта (90 мг), который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-{4-[(7-хлор-8-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила (52,5 мг, 28%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 395,10. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,30 (уш., 1H), 8,50 (м, 2H), 7,85 (дд, 1H), 7,69 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 3,67–3,62 (м, 6H), 2,65 (с, 3H), 2,50–2,49 (м, 4H).

## Пример 42



### Этап 1. Получение метил-7-(дифторметил)-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата

[00193] Смесь метил-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (800 мг, 3,67 ммоль, 1,00 экв.), натриевой соли дифторметансульфиновой кислоты (1012 мг, 7,33 ммоль, 2,00 экв.), 2-метилпропан-2-пероксида (991 мг, 11,00 ммоль, 3,00 экв.) и TFA (418 мг, 3,67 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (2,5:1, 120 мл) перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС.

Полученную смесь затем разводили водой (100 мл) и экстрагировали смесью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2$ -пропанол (5:1, 3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 50 мл) и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-7-(дифторметил)-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (650 мг, 66%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269,1$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,39 (с, 1H), 8,99 (д, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,26 (т, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

### Этап 2. Получение 3-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-4-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она

[00194] К перемешанному раствору метил-7-(дифторметил)-8-метил-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (650 мг, 2,42 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (65 мл) по каплям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (2,5 М в ТГФ, 3,9 мл, 9,75 ммоль, 4,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) при 0 °С и сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Смесь фильтровали и промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1, 100 мл) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией

на силикагеле с получением 3-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (520 мг, 89%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 241,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,58 (д, 1Н), 7,73 (д, 1Н), 7,20 (т, 1Н), 4,79 (с, 2Н), 2,81 (т, 3Н).

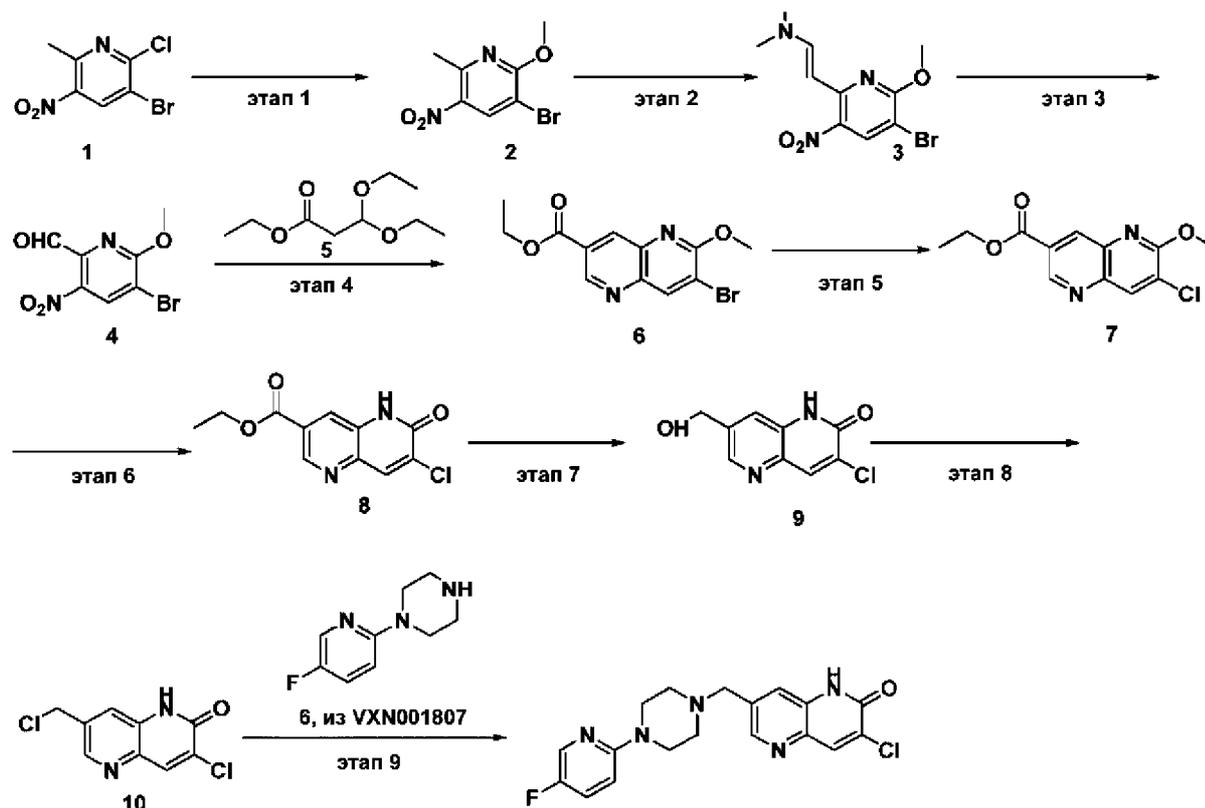
**Этап 3. Получение 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00195]** К перемешиваемой смеси 3-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (320 мг, 1,33 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (5 мг, 0,07 ммоль, 0,05 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32 мл) по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (475 мг, 4,00 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до комн. темп., затем концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (неочищенного, 400 мг). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 259,1$

**Этап 4. Получение 6-(4-{[7-(дифторметил)-8-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила**

**[00196]** Смесь 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-4-метил-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (380 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.), 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (415 мг, 2,20 ммоль, 1,50 экв.), KI (365 мг, 2,20 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (569 мг, 4,40 ммоль, 3,00 экв.) в MeCN (4 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до комн. темп. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 x 10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Смесь фильтровали и промывали EtOAc (50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-{[7-(дифторметил)-8-метил-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (31 мг, 5%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 411,2$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,17 (уш., 1Н), 8,57 (д, 1Н), 8,41 (д, 1Н), 7,85 (дд, 1Н), 7,68 (д, 1Н), 7,24 (т, 1Н), 6,94 (д, 1Н), 3,80–3,60 (м, 6Н), 2,72 (с, 3Н), 2,60–2,40 (м, 4Н).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -115,51.

## Пример 47



Пример 47

### Этап 1. Получение 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина

[00197] К перемешиваемой смеси 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридина (20,00 г, 79,54 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50 мл) по каплям добавляли NaOMe (15,76 г, 87,49 ммоль, 1,10 экв., 30% масс.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир : EtOAc = 1:1,  $R_f = 0,4$ ). По завершении реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали до получения 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина (20 г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,66 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

### Этап 2. Получение (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)-N,N-диметилэтен-1-амина

[00198] Смесь 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина (15,00 г, 60,72 ммоль, 1,00 экв.) в DMF — DMA (100 мл) и DMF (100 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир : EtOAc = 1:1,  $R_f = 0,5$ ). Смеси давали остыть до комн. темп. и затем концентрировали при пониженном

давлении до получения неочищенного (Е)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)-N,N-диметилэтен-1-амин. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки.

### **Этап 3. Получение 5-бром-6-метокси-3-нитропиколинальдегида**

**[00199]** К перемешиваемой смеси (Е)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)этилендиметиламина (18,01 г, неочищенный) в ТГФ (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл) частями добавляли NaIO<sub>4</sub> (28,00 г, 131,07 ммоль, 2,20 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир : EtOAc = 5:1, R<sub>f</sub> = 0,2). Реакцию останавливали добавлением насыщ. водного раствора гипосульфита натрия (100 мл) при комн. темп. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 4,10 (с, 3H).

### **Этап 4. Получение этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00200]** К перемешиваемой смеси 5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-карбальдегида (7,00 г, неочищенный) и этил-3,3-диэтоксипропаноата (20,40 г, 107,27 ммоль, 4,00 экв.) в EtOH (100 мл) частями добавляли SnCl<sub>2</sub> (26,25 г, 134,09 ммоль, 5,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле до получения неочищенного продукта. Далее неочищенный продукт очищали растиранием с гексаном (50 мл) до получения этил 7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (3,50 г, 18,5%, за три этапа). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 311,0

### **Этап 5. Получение этил-7-хлор-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00201]** К перемешиваемой смеси этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,20 г, 3,85 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (10 мл) добавляли CuCl (0,57 г, 5,78 ммоль, 1,50 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разводили EtOAc (20 мл). Полученную смесь промывали 3 x 30 мл воды

(10% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-7-хлор-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (800 мг, 77,78%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 267,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,27 (д, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 4,41 (к, 2H), 4,12 (с, 3H), 1,37 (т, 3H).

#### **Этап 6. Получение этил-7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00202]** К перемешиваемой смеси этил-7-хлор-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (800 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (8 мл) добавляли TMSI (1,80 г, 9,00 ммоль, 3,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 50 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разводили EtOAc (50 мл). Водный слой промывали 3 x 50 мл воды (10% Et<sub>3</sub>N). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (740 мг, 97,64%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 252,9. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,61 (с, 1H), 8,94 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,39 (к, 2H), 1,36 (т, 3H).

#### **Этап 7. Получение 3-хлор-7-(гидроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00203]** К перемешиваемой смеси этил-7-хлор-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (740 мг, 2,92 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6 мл) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (2,5 мл, 5,85 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь подкисляли до pH 5 с помощью 1 М водного раствора HCl. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-7-(гидроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (250 мг, 40,53%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 211,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,49 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 5,53 (т, 1H), 4,64 (д, 2H).

#### **Этап 4. Получение 3-хлор-7-(хлорметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

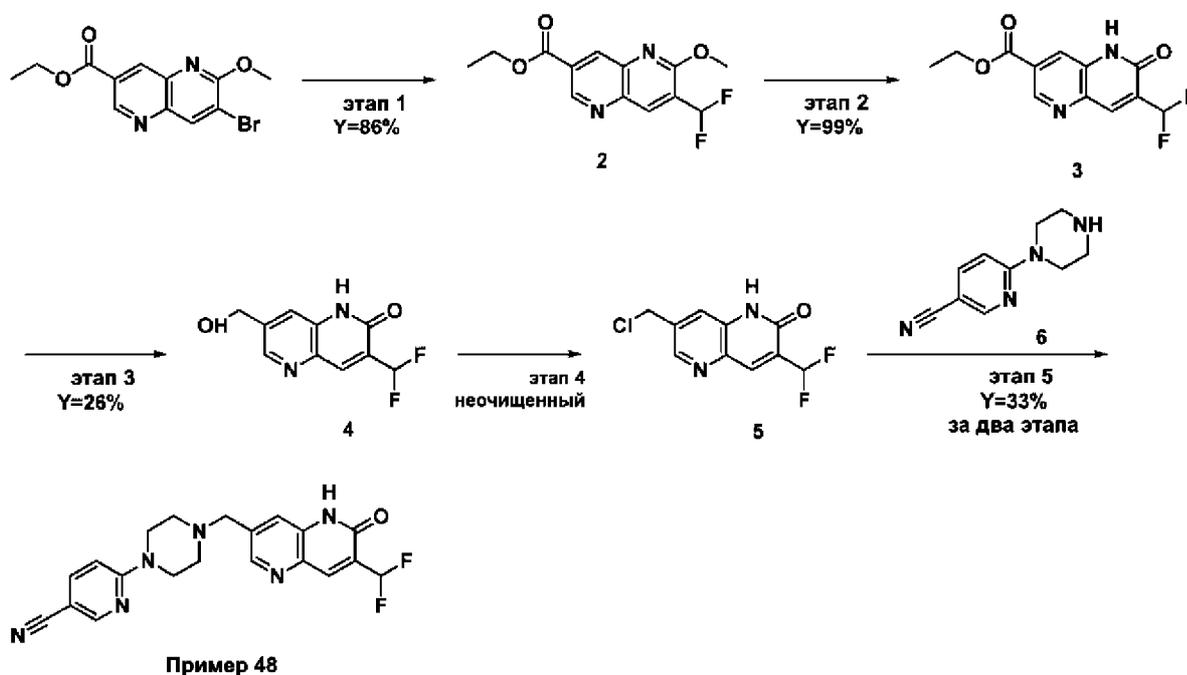
**[00204]** К перемешиваемой смеси 3-хлор-7-(гидроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (250 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (423 мг, 3,56 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (8 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 3-хлор-7-(хлорметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он (280 мг, неочищенный).

Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 228,95$ .

### Этап 9. Получение 3-хлор-7-{{4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил}метил}-1Н-1,5-нафтиридин-2-она

**[00205]** К перемешиваемой смеси 3-хлор-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (200 мг, 0,87 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазина (126 мг, 0,69 ммоль, 0,80 экв.) в  $CH_3CN$  (5 мл) добавляли DIEA (564 мг, 4,36 ммоль, 5 экв.) и KI (14 мг, 0,08 ммоль, 0,10 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и выливали в 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-7-{{4-(5-фторпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил}метил}-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (42,7 мг, 13,08%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 374,0$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,48 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,09 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,55–7,47 (м, 1H), 6,87 (дд, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,46–3,42 (м, 4H), 2,53–2,50 (м, 4H).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -143,39.

### Пример 48



### Этап 1. Получение этил-7-(дифторметил)-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата

**[00206]** Раствор этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (300 мг, 0,96 ммоль, 1,00 экв.), [1,3-бис[2,6-бис(и-пропил)фенил]-2-

имидазолидинилиден]дифторметилсеребра (I) (97 мг, 0,17 ммоль, 1,10 экв.), [2-[2-(дифенилфосфанил)фенокси]фенил]дифенилфосфана (181 мг, 0,33 ммоль, 0,35 экв.) и Pd(dba)<sub>2</sub> (177 мг, 0,30 ммоль, 0,32 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разводили EtOAc (50 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (пет. эфир / EtOAc 5:1) с получением этил-7-(дифторметил)-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (235 мг, 86%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 283,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,24 (т, 1H), 4,42 (к, 2H), 4,12 (с, 3H), 1,40 (т, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -117,83.

#### **Этап 2. Получение этил-7-(дифторметил)-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00207]** К раствору этил-7-(дифторметил)-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (240 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (7 мл) по каплям добавляли TMSI (680 мг, 3,40 ммоль, 4,00 экв.) при комн. темп. Затем реакцию смесь перемешивали в течение 5 ч при 50 °С в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (пет: эфир / EtOAc) с получением этил-7-(дифторметил)-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (225 мг, 99%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 269,1

#### **Этап 3. Получение 3-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00208]** К перемешиваемому раствору этил-7-(дифторметил)-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (230 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (0,69 мл, 2,5 моль/л в ТГФ, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию полученной смеси останавливали MeOH (10 мл) и затем добавляли DCM (50 мл). Раствор фильтровали, осадок на фильтре промывали DCM/MeOH (5:1) (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с получением 3-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (50 мг, 26%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 227,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,36 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,98 (т, 1H), 5,57 (т, 1H), 4,67 (д, 2H).

#### **Этап 4. Получение 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

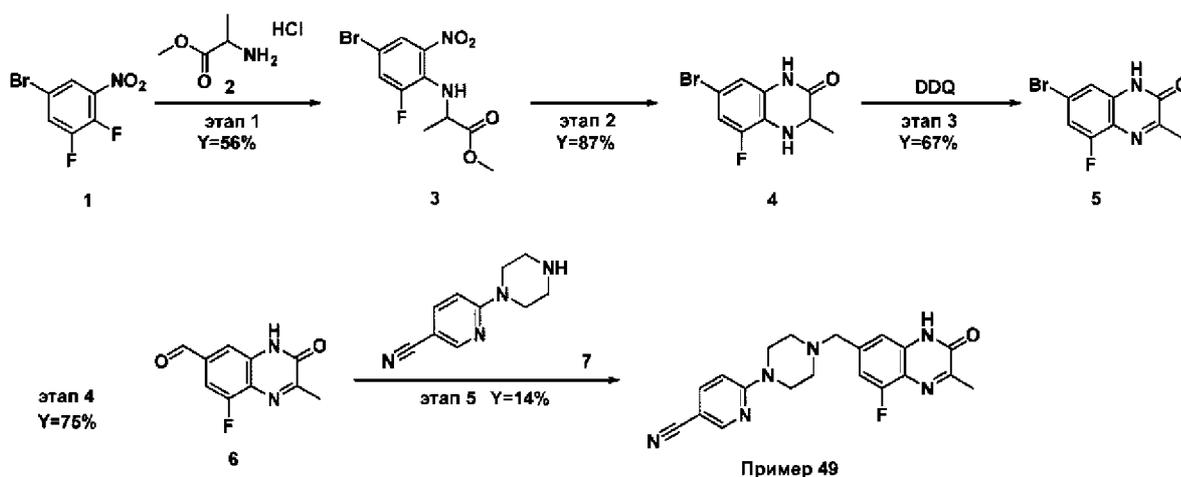
**[00209]** К перемешанному раствору 3-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (80 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (1 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) в DCM

(4 мл) по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (126 мг, 1,06 ммоль, 3,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,0$ .

### Этап 5. Получение 6-(4-{[7-(дифторметил)-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила

[00210] К перемешанному раствору 7-(хлорметил)-3-(дифторметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (86 мг, расчетный выход 100%, 0,35 ммоль, 1,00 экв.), 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (66 мг, 0,35 ммоль, 1,00 экв.), KI (11 мг, 0,07 ммоль, 0,20 экв.) в ACN (5 мл) по каплям добавляли DIEA (227 мг, 1,76 ммоль, 5,00 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта (80 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-{[7-(дифторметил)-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (42,9 мг, 33% за два этапа). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,1$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,33 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,20–6,73 (м, 2H), 3,72–3,68 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 2,51–2,49 (м, 4H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -119,30.

### Пример 49



### Этап 1. Получение метил-2-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)амино]пропаноата

[00211] К перемешиваемой смеси 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензола (10,00 г, 42,01 ммоль, 1,00 экв.) и гидрохлорида метил-2-аминопропаноата (2,93 г, 21,00 ммоль,

1,00 экв.) в NMP (200 мл) по каплям добавляли DIEA (27,15 г, 210,09 ммоль, 5,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За протеканием реакции следили с помощью ТСХ (пет. эфир /EtOAc = 10/1). Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разводили EtOAc (1 л). Полученную смесь промывали водой (3 x 300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил 2-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)амино]пропаноата (7,5 г, 56%) в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08 (т, 1H), 7,87 (дд, 1H), 7,77 (дд, 1H), 4,67–4,55 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,48 (дд, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -122,19.

### **Этап 2. Получение 7-бром-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она**

**[00212]** К перемешанному раствору метил-2-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)амино]пропаноата (6,00 г, 18,68 ммоль, 1,00 экв.) в HOAc (200 мл) добавляли Fe (5,22 г, 93,43 ммоль, 5,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смеси давали остыть до комн. темп. Полученную смесь разводили EtOAc (50 мл). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали смесью DCM : MeOH = (4:1) (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. pH остатка доводили до pH 7 с помощью насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (водн.). Полученную смесь затем экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 x 100 мл), и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (4,2 г, 87%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z): [M-H]<sup>-</sup> = 257,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,54 (с, 1H), 7,01 (дд, 1H), 6,76 (т, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,90–3,80 (м, 1H), 1,28 (д, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -132,99.

### **Этап 3. Получение 7-бром-5-фтор-3-метил-1H-хиноксалин-2-она**

**[00213]** К перемешанному раствору 7-бром-5-фтор-3-метил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (4,50 г, 17,36 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (500 мл) добавляли DDQ (4,34 г, 19,10 ммоль, 1,10 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь промывали насыщ. водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали насыщ. водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 x 100 мл). Осадок на фильтре сушили при пониженном давлении.

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-5-фтор-3-метил-1Н-хиноксалин-2-она (3 г, 67%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z):  $[M-H]^- = 255,0$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,52 (с, 1H), 7,49–7,40 (м, 1H), 7,24 (к, 1H), 2,40 (к, 3H).

#### **Этап 4. Получение 8-фтор-2-метил-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-карбальдегида**

**[00214]** К раствору 7-бром-5-фтор-3-метил-1Н-хиноксалин-2-она (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли бис(адамантан-1-ил)(бутил)фосфан (349 мг, 0,97 ммоль, 0,50 экв.), TMEDA (1,13 г, 9,72 ммоль, 5,00 экв.) и Pd(OAc) $_2$  (218 мг, 0,97 ммоль, 0,50 экв.) в сосуде под давлением. Смесь продували азотом в течение 5 мин и затем повышали давление до 30 МПа с помощью смеси CO $_2$  : N $_2$  = 1:1 при комн. темп.

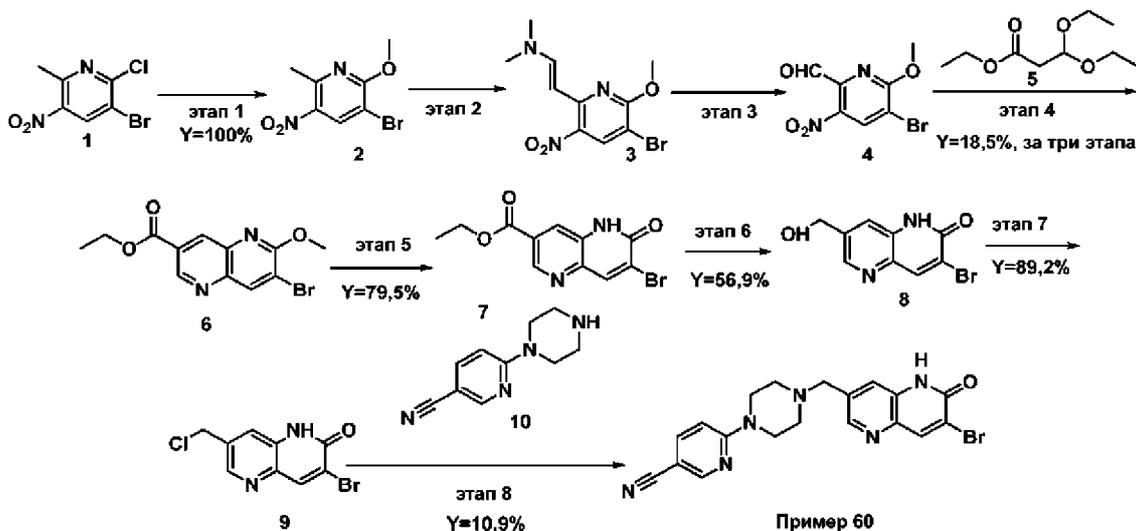
Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 8-фтор-2-метил-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-карбальдегида (300 мг, 74,8%).

ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z):  $[M-H]^- = 205,2$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,75 (с, 1H), 10,02 (к, 1H), 7,67–7,52 (м, 2H), 2,49–2,44 (м, 3H).

#### **Этап 5. Получение 6-{4-[(8-фтор-2-метил-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила**

**[00215]** К перемешиваемой смеси 8-фтор-2-метил-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-карбальдегида (200 мг, 0,97 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (274 мг, 1,45 ммоль, 1,50 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли тетракис(пропан-2-илокси)титан (551 мг, 1,94 ммоль, 2,00 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли NaBH(OAc) $_3$  (822 мг, 3,88 ммоль, 4,00 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение еще 4 ч при комн. темп. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением воды (80 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 50 мл), сушили над безводным Na $_2$ SO $_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с последующим растиранием с MeCN (5 мл) с получением 6-{4-[(8-фтор-2-метил-3-оксо-4Н-хиноксалин-6-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила (51,1 мг, 14%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 379,2$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,44 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 3,68 (т, 4H), 3,60–3,55 (м, 2H), 2,47 (д, 4H), 2,41 (с, 3H).  $^{19}F$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -125,51.

## Пример 60



### Этап 1. Получение 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина

[00216] К перемешиваемой смеси 3-бром-2-хлор-6-метил-5-нитропиридина (20,00 г, 79,54 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (50 мл) по каплям добавляли NaOMe (15,76 г, 87,49 ммоль, 1,10 экв., 30% масс.) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE : ЭА = 1 : 1, R<sub>F</sub> = 0,4). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина (20 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,70(с, 3H).

### Этап 2. Получение (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)-N,N-диметилэтен-1-амин

[00217] Смесь 3-бром-2-метокси-6-метил-5-нитропиридина (15,00 г, 60,72 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-DMA (100 мл) и ДМФА (100 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE : ЭА = 1:1, R<sub>F</sub> = 0,5). Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки.

### Этап 3. Получение 5-бром-6-метокси-3-нитропиридина-2-альдегида.

[00218] К перемешиваемой смеси (E)-2-(5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-ил)этилендиметилamina (18,01 г, неочищенный) в ТГФ (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл) частями добавляли NaIO<sub>4</sub> (28,00 г, 131,07 ммоль, 2,20 экв.) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную

смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE : ЭА = 5:1,  $R_f = 0,2$ ). Реакцию останавливали добавлением насыщ. водного раствора гипосульфита натрия (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,16 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 4,10 (с, 3H).

#### **Этап 4. Получение этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00219]** К перемешиваемой смеси 5-бром-6-метокси-3-нитропиридин-2-карбальдегида (7,00 г, неочищенный) и этил-3,3-диэтоксипропаноата (20,40 г, 107,27 ммоль, 4,00 экв.) в EtOH (100 мл) частями добавляли  $\text{SnCl}_2$  (26,25 г, 134,09 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали растиранием с гексаном (50 мл) с получением этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (3,50 г, 18,5% выход за три этапа). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,0/313,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 4,42 (к, 2H), 4,12 (с, 3H), 1,39 (t 3H).

#### **Этап 5. Получение этил-7-бром-6-оксо-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата**

**[00220]** К раствору этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 16,07 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (400 мл) по каплям добавляли TMSI (13,8 мл, 96,42 ммоль, 6,00 экв.) при комнатной температуре. Готовую реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле при следующих условиях: колонка: силикагелевая; подвижная фаза: ЭА в DCM, градиент от 45% до 60% в течение 20 мин; детектор: УФ 254 нм. Полученную смесь концентрировали при

пониженном давлении с получением этил-7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (3,8 г, 79,5%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 296,95/298,95$ .

#### **Этап 6. Получение 3-бром-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00221]** К перемешиваемой смеси этил-7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (450 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли  $LiAlH_4$  (1,21 мл, 3,03 ммоль, 2,00 экв., 2,5 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением HCl (3,03 мл, 3,03 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-бром-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (220 мг, 56,9%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 255,0/257,0$ .

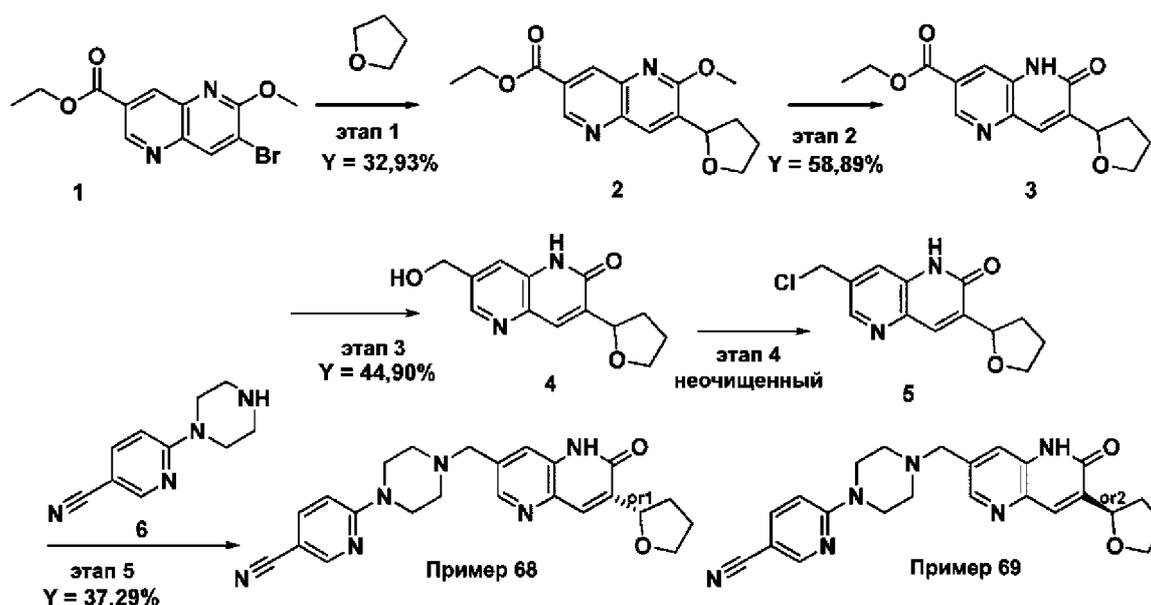
#### **Этап 7. Получение 3-бром-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00222]** К перемешиваемой смеси 3-бром-7-(гидроксиметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (230 мг, 0,90 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (6 мг, 0,09 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (7 мл) по каплям добавляли  $SOCl_2$  (321 мг, 2,70 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (220 мг, 89,2%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 272,9/274,9$ .

#### **Этап 8. Получение 6-{4-[(7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила**

**[00223]** К перемешиваемой смеси 3-бром-7-(хлорметил)-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (150 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (354 мг, 2,74 ммоль, 5,00 экв.) и 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (113 мг, 0,60 ммоль, 1,10 экв.) в MeCN (7 мл) частями добавляли KI (18 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (120 мг) очищали препаративной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали, затем лиофилизировали с получением 6-{4-[(7-бром-6-оксо-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила (25,6 мг, 10,9%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 425,00/427,00$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,41 (с, 1H), 8,47 (с, 3H), 7,85 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,93 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 3,78–3,59 (м, 6H), 2,48 (д, J = 4,7 Гц, 4H).

## Примеры 68 и 69



### Этап 1. Получение этил-6-метокси-7-(оксолан-2-ил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата

**[00224]** К перемешанному раствору этил-7-бром-6-метокси-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 16,07 ммоль, 1,00 экв.) и (4-метоксифенил)[4-(трифторметил)фенил]метанона (1,12 г, 4,01 ммоль, 0,25 экв.) в ТГФ добавляли 5,5'-диметил-2,2'-бипиридин (0,74 г, 4,01 ммоль, 0,25 экв.), ацетилацетонат никеля (1,03 г, 4,01 ммоль, 0,25 экв.) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,70 г, 16,07 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь помещали на расстоянии приблизительно ~3 см от двух синих светодиодов 40 Вт и перемешивали в течение 7 дней при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-6-метокси-7-(оксолан-2-ил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,6 г, 32,93%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303,15$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,20 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,57 (дд,  $J = 2,1, 0,8$  Гц, 1H), 8,27–8,10 (м, 1H), 5,13–5,04 (м, 1H), 4,41 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,18–4,09 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,95–3,85 (м, 1H), 2,49–2,39 (м, 1H), 2,05–1,82 (м, 2H), 1,79–1,67 (м, 1H), 1,39 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

### Этап 2. Получение этил-6-оксо-7-(оксолан-2-ил)-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата

**[00225]** К перемешанному раствору этил-6-метокси-7-(оксолан-2-ил)-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (1,30 г, 4,30 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{MeCN}$  добавляли  $\text{HBr}$  в  $\text{AcOH}$  (0,25 мл, 33% масс., 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь

разбавляли водой (20 мл) и подщелачивали до pH 8 с помощью Et<sub>3</sub>N. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-6-оксо-7-(оксолан-2-ил)-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (730 мг, 58,89%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 289,10. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,14 (с, 1H), 8,91 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,18 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 4,96–4,87 (м, 1H), 4,39 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,12–4,04 (м, 1H), 3,91–3,79 (м, 1H), 2,48–2,32 (м, 1H), 1,99–1,81 (м, 2H), 1,74–1,63 (м, 1H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

### **Этап 3. Получение 7-(гидроксиметил)-3-(оксолан-2-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

**[00226]** К перемешиваемой смеси этил-6-оксо-7-(оксолан-2-ил)-5H-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (730 мг, 2,53 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (192 мг, 5,06 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением 1 М HCl (1 мл) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-(гидроксиметил)-3-(оксолан-2-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (280 мг, 44,90%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 247,00. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,97 (с, 1H), 8,40 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,48 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,98–4,84 (м, 1H), 4,63 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 4,18–4,01 (м, 1H), 3,91–3,75 (м, 1H), 2,45–2,31 (м, 1H), 2,02–1,78 (м, 2H), 1,74–1,58 (м, 1H).

### **Этап 4. Получение 7-(хлорметил)-3-(оксолан-2-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она**

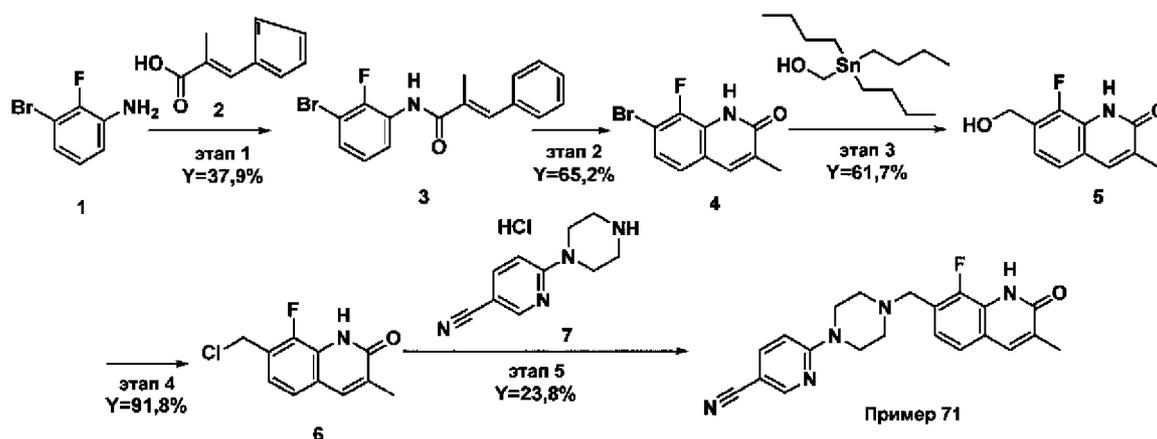
**[00227]** К перемешанному раствору 7-(гидроксиметил)-3-(оксолан-2-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (280 мг, 1,13 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (8 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.) в DCM по каплям добавляли SOCl<sub>2</sub> (0,25 мл, 3,41 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(хлорметил)-3-(оксолан-2-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (300 мг, неочищенный). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 265,05.

### **Этап 5. Получение 6-(4-{[6-оксо-7-(оксолан-2-ил)-5H-1,5-нафтиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила**

**[00228]** К перемешиваемой смеси 7-(хлорметил)-3-(оксолан-2-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (150 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (106 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли DIEA (292 мг, 2,26 ммоль, 4,00 экв.) и KI

(18 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл) и высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 6-(4-{[6-оксо-7-(оксолан-2-ил)-5Н-1,5-нафтиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (88 мг, 37,29%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 417,10. Рацемат (88 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IH, 2\*25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан (10 mM NH<sub>3</sub> — MeOH); подвижная фаза В: EtOH : ACN = 5: 1; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 12 мин; длина волны: 218/282 нм; время удерж.1 (мин): 4,62; время удерж.2 (мин): 6,76; растворитель образца: MeOH : DCM = 1: 1--ВЭЖХ; объем пробы: 0,75 мл; количество прогонов: 6, чистую фракцию концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением **примера 68** (34,2 мг, чистота 99,7%, ee =100%) и **примера 69** (34,1 мг, чистота 99,3%, ee = 99,7%). **Пример 68.** ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 417,10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,95 (с, 1H), 8,47 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,89 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,10–4,03 (м, 1H), 3,87–3,79 (м, 1H), 3,73–3,62 (м, 6H), 2,58–2,49 (м, 4H), 2,43–2,30 (м, 1H), 2,02–1,77 (м, 2H), 1,73–1,57 (м, 1H). **Пример 69.** ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 417,10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,95 (с, 1H), 8,48 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,82–7,77 (м, 1H), 7,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 4,90 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,15–4,00 (м, 1H), 3,92–3,76 (м, 1H), 3,74–3,59 (м, 6H), 2,50–2,45 (м, 4H), 2,44–2,31 (м, 1H), 2,02–1,78 (м, 2H), 1,74–1,57 (м, 1H).

### Пример 71



### Этап 1. Приготовление (2E)-N-(3-бром-2-фторфенил)-2-метил-3-фенилпроп-2-енамида

**[00229]** Раствор  $\alpha$ -метилкоричной кислоты (2,56 г, 15,78 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (30 мл) обрабатывали DIEA (8,16 г, 63,15 ммоль, 4,00 экв.), ТЗР (15,07 г, 23,68 ммоль, 1,50 экв., 50% масс. в DCM) в течение 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением 3-бром-2-фторанилина (3,00 г, 15,78 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2E)-N-(3-бром-2-фторфенил)-2-метил-3-фенилпроп-2-енамида (2,00 г, 37,9%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 333,95/335,95. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,89 (с, 1H), 7,62–7,41 (м, 7H), 7,21–7,13 (м, 1H), 6,85–6,69 (м, 1H), 2,12 (д, *J* = 1,4 Гц, 3H).

### Этап 2. Приготовление 7-бром-8-фтор-3-метил-1H-хинолин-2-она

**[00230]** К перемешанному раствору (2E)-N-(3-бром-2-фторфенил)-2-метил-3-фенилпроп-2-енамида (2,00 г, 5,98 ммоль, 1,00 экв.) в хлорбензоле (20 мл) добавляли AlCl<sub>3</sub> (2,39 г, 17,95 ммоль, 3,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 120 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-8-фтор-3-метил-1H-хинолин-2-она (1,00 г, 65,2%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 255,80/257,80. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,94 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,44–7,34 (м, 2H), 2,09 (с, 3H).

### Этап 3. Приготовление 8-фтор-7-(гидроксиметил)-3-метил-1H-хинолин-2-она

**[00231]** Раствор 7-бром-8-фтор-3-метил-1H-хинолин-2-она (800 мг, 3,12 ммоль, 1,00 экв.) и (трибутилстаннил)метанола (1,10 г, 3,43 ммоль, 1,10 экв.), предкатализатора XPhos 2-го поколения (123 мг, 0,15 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 8-фтор-7-(гидроксиметил)-3-метил-1H-хинолин-2-она (400 мг, 61,7%). ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> = 208,15.

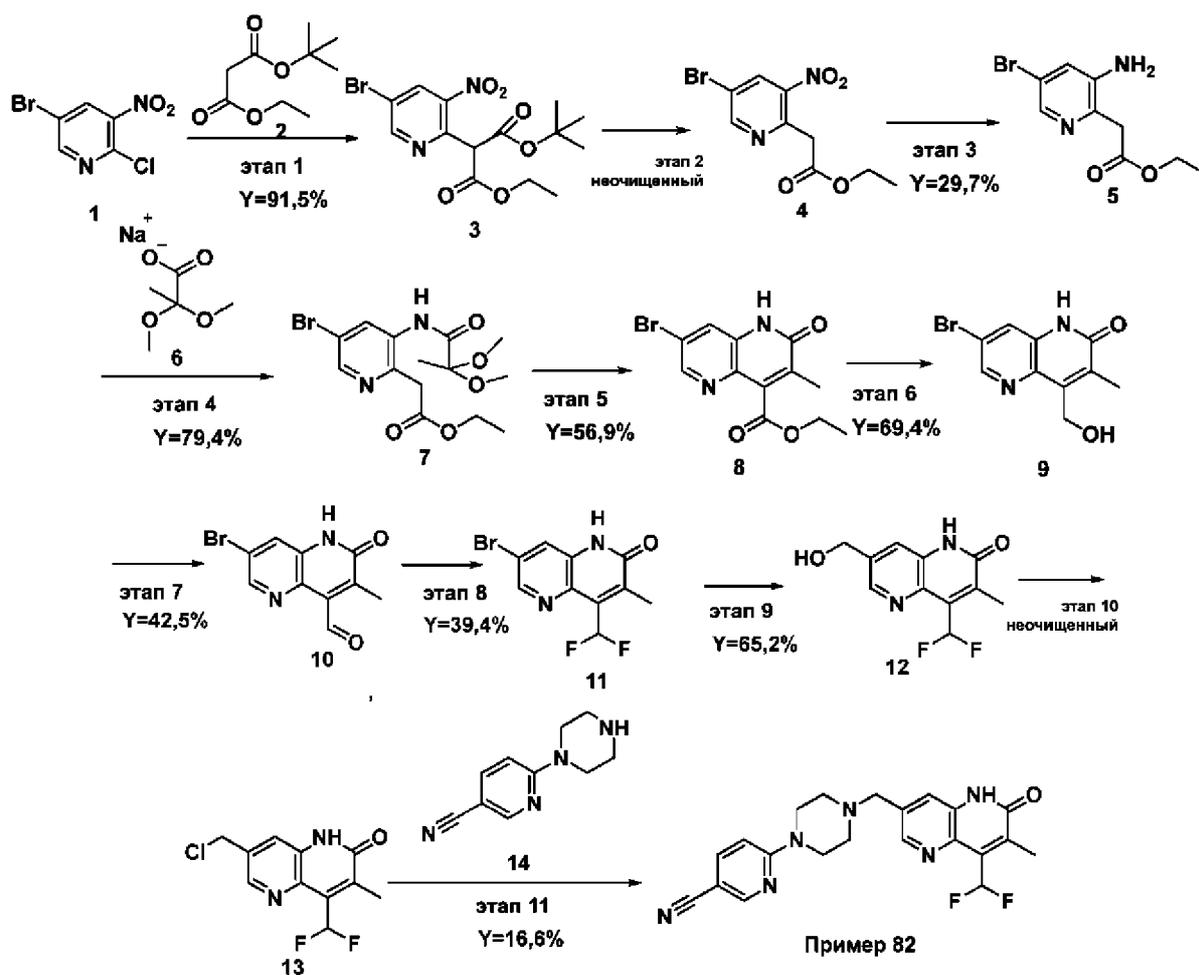
#### Этап 4. Приготовление 7-(хлорметил)-8-фтор-3-метил-1Н-хинолин-2-она

**[00232]** К перемешанному раствору 8-фтор-7-(гидроксиметил)-3-метил-1Н-хинолин-2-она (400 мг, 1,93 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (14 мг, 0,19 ммоль, 0,10 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (2,30 г, 19,30 ммоль, 10,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(хлорметил)-8-фтор-3-метил-1Н-хинолин-2-она (400 мг, 91,8%). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 226,3$ .

#### Этап 5. Приготовление 6-{4-[(8-фтор-3-метил-2-оксо-1Н-хинолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила

**[00233]** Раствор гидрохлорида 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (229 мг, расчетный выход 100%, 0,88 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (10 мл) обрабатывали DIEA (573 мг, 4,43 ммоль, 5,00 экв.) в течение 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим добавлением KI (17 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) и 7-(хлорметил)-8-фтор-3-метил-1Н-хинолин-2-она (200 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 6-{4-[(8-фтор-3-метил-2-оксо-1Н-хинолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила (92,1 мг, 23,8%). ЖХМС: (ИЭР+Н,  $m/z$ ):  $[M+H]^+ = 378,10$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,77 (с, 1H), 8,47 (д,  $J = 4,0$  Гц, 1H), 7,87–7,76 (м, 2H), 7,38 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J = 8,1, 6,4$  Гц, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 3,66–3,65 (м, 6H), 2,51–2,48 (м, 4H), 2,10 (д,  $J = 1,3$  Гц, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -135,84.

## Пример 82



**Этап 1. Приготовление 1-(трет-бутил) 3-этил 2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)малоната [00234]** К перемешанному раствору трет-бутоксид калия (21,27 г, 189,52 ммоль, 1,50 экв.) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли 1-трет-бутил 3-этилпропандиоат (35,67 г, 189,52 ммоль, 1,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси по каплям добавляли 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (30,00 г, 126,34 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) в течение 15 мин при 60 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при 60 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь разводили HCl (1 М в воде) (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил) 3-этил 2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)малоната (45 г, 91,5%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z): [M-H]<sup>-</sup> = 387,1.

## **Этап 2. Приготовление этил 2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)ацетата**

**[00235]** К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 3-этил 2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)малоната (45,00 г, 115,62 ммоль, 1,00 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл) добавляли TFA (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)ацетата (35 г, неочищенный). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290,9$ .

## **Этап 3. Приготовление этил-2-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)ацетата**

**[00236]** К перемешанному раствору этил-2-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)ацетата (35,00 г, 121,07 ммоль, 1,00 экв.) и Fe (79,72 г, 1219,36 ммоль, 7,50 экв.) в EtOH (250 мл) добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EtOAc (300 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOAc (3 x 70 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл), затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-2-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)ацетата (9,3 г, 29,7%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259,1$

## **Этап 4. Приготовление этил-2-(5-бром-3-(2,2-диметоксипропанамидо)пиридин-2-ил)ацетата**

**[00237]** К перемешанному раствору метил-2,2-диметоксипропаноата (12,00 г, 80,99 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (120 мл) по каплям добавляли NaOH (9,72 г, 242,98 ммоль, 3,00 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (120 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Смесь подкисляли до pH 8 с помощью HCl (2 М в воде). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разводили EtOH (500 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной

температуре. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH (3 x 100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2-диметоксипропаноата натрия (8,5 г, 78,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3,12 (д, J = 1,7 Гц, 6H), 1,33 (с, 3H).

**[00238]** К перемешанному раствору 2,2-диметоксипропаноата натрия (7,59 г, 48,63 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли DIEA (12,57 г, 97,26 ммоль, 3,00 экв.) и T<sub>3</sub>P (30,95 г, 97,26 ммоль, 3,00 экв., 50% масс. в EtOAc) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли этил-2-(3-амино-5-бромпиридин-2-ил)ацетат (8,40 г, 32,42 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-2-(5-бром-3-(2,2-диметоксипропанамидо)пиридин-2-ил)ацетата (9,3 г, 79,4%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 375,1.

#### **Этап 5. Приготовление этил-7-бром-3-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата**

**[00239]** К перемешанному раствору этил-2-(5-бром-3-(2,2-диметоксипропанамидо)пиридин-2-ил)ацетата (7,00 г, 18,65 ммоль, 1,00 экв.) в TFA (100 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (7 мл) и затем 2 капли свежего раствора I<sub>2</sub> (30 мг I<sub>2</sub> суспендировали в TFA (10 мл)) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле (100 мл) и пиперидине (6 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 120 °С в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-7-бром-3-метил-2-оксо-1H-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (3,3 г, 56,9%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 313,0. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (с, 1H), 8,55 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,42 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

#### **Этап 6. Приготовление 7-бром-4-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она**

К перемешанному раствору этил-7-бром-3-метил-2-оксо-1H-1,5-нафтиридин-4-карбоксилата (3,00 г, 9,64 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли LiEt<sub>3</sub>BH (30 мл, 1 М в ТГФ)

при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакцию останавливали добавлением смеси вода/лед (6 мл) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (градиент от 0 до 10:1 за 30 мин) с получением 7-бром-4-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (1,8 г, 69,4%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 267,0/269,0. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (с, 1H), 8,57 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,04 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H).

#### **Этап 7. Приготовление 7-бром-3-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-карбальдегида**

**[00240]** К перемешиваемой смеси 7-бром-4-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (1,80 г, 6,68 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли 1,1-бис(ацетилокси)-3-оксо-3H-1H-[5],2-бензиодаксол-1-ил-ацетат (3,40 г, 8,02 ммоль, 1,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (10 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 5 мл). Остаток очищали обращенно-фазовой комби-флеш-хроматографией с получением 7-бром-3-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-карбальдегида (760 мг, 42,5%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z): [M-H]<sup>-</sup> = 264,9. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,28 (с, 1H), 10,88 (с, 1H), 8,62 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H).

#### **Этап 8. Приготовление 7-бром-4-(дифторметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она**

**[00241]** К перемешанному раствору 7-бром-3-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-4-карбальдегида (750 мг, 2,80 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли BAST (2,49 г, 11,23 ммоль, 4 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (3 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-4-(дифторметил)-3-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (320 мг, 39,4%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z): [M-H]<sup>-</sup> = 287,0.

**Этап 9. Приготовление 4-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она**

**[00242]** К перемешанному раствору 7-бром-4-(дифторметил)-3-метил-1H-1,5-нафтиридин-2-она (360 мг, 1,24 ммоль, 1,00 экв.) и предкатализатора XPhos 2-го поколения (195 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли (трибутилстаннил)метанол (959 мг, 2,98 ммоль, 2,40 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (195 мг, 65,2%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 241,1$ .

**Этап 10. Приготовление 7-(хлорметил)-4-(дифторметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она**

**[00243]** К перемешанному раствору 4-(дифторметил)-7-(гидроксиметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (185 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (2 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) в  $CH_2Cl_2$  (3 мл) по каплям добавляли  $SOCl_2$  (183 мг, 1,54 ммоль, 6,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 7-(хлорметил)-4-(дифторметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (195 мг, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[M+H]^+ = 259,0$ .

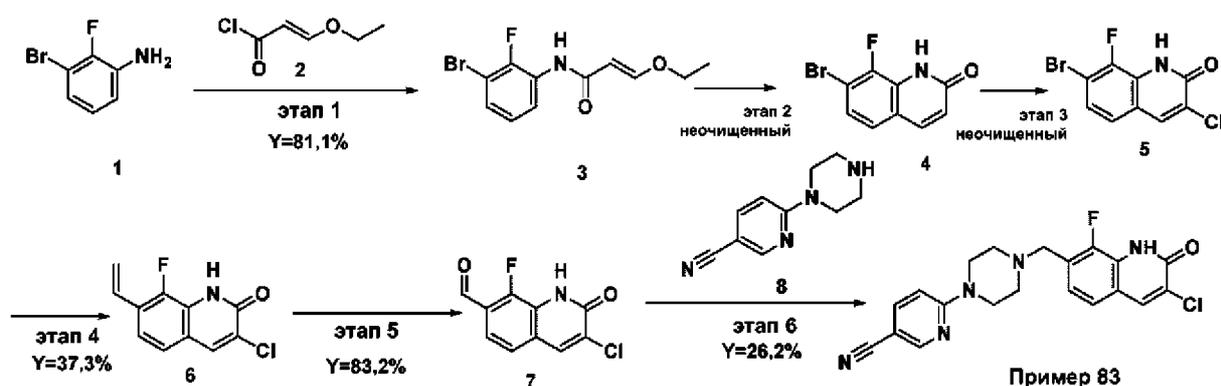
**Этап 11. Приготовление 6-(4-((8-(дифторметил)-7-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрила**

**[00244]** К перемешанному раствору 7-(хлорметил)-4-(дифторметил)-3-метил-1,5-нафтиридин-2(1H)-она (104 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (91 мг, 0,48 ммоль, 1,20 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли DIEA (260 мг, 2,01 ммоль, 5,00 экв.) и KI (13 мг, 0,08 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 6-(4-((8-(дифторметил)-7-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинитрила (неочищенного). Неочищенный продукт дополнительно очищали

путем растирания с MeOH (6 мл) с получением 6-(4-((8-(дифторметил)-7-метил-6-оксо-5,6-дигидро-1,5-нафтиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)никотинонитрила (28,3 мг, 16,6%).

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 411,10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,25 (с, 1H), 8,48 (т, *J* = 1,8 Гц, 2H), 8,14–7,74 (м, 2H), 7,70 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 3,39–3,67 (м, 6H), 2,50–2,48 (м, 4H), 2,33 (т, *J* = 2,8 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -117,71.

### Пример 83



#### Этап 1. Получение (2E)-N-(3-бром-2-фторфенил)-3-этоксипроп-2-енамида

**[00245]** К перемешиваемой смеси 3-бром-2-фторанилина (20,00 г, 105,25 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (300 мл) по каплям добавляли пиридин (14,99 г, 189,45 ммоль, 1,80 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси по каплям добавляли (2E)-3-этоксипроп-2-эноилхлорид (21,24 г, 157,88 ммоль, 1,50 экв.) в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл). Полученную смесь промывали водой (3 x 500 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (2E)-N-(3-бром-2-фторфенил)-3-этоксипроп-2-енамида (24,6 г, 81,1%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 288,0/290,0.

#### Этап 2. Получение 7-бром-8-фтор-1H-хинолин-2-она

**[00246]** Смесь (2E)-N-(3-бром-2-фторфенил)-3-этоксипроп-2-енамида (17,00 г, 59,00 ммоль, 1,00 экв.) в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (85 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь по каплям добавляли к ледяной воде (1 л) и перемешивали в течение 1 ч. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 200 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-8-фтор-1H-хинолин-2-она (14,30 г, неочищенный). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 242,0/244,0.

### Этап 3. Получение 7-бром-3-хлор-8-фтор-1Н-хинолин-2-она

[00247] К перемешиваемой смеси 7-бром-8-фтор-1Н-хинолин-2-она (3,00 г, 12,39 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (2,65 г, 19,83 ммоль, 1,60 экв.) в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (50 мл) по каплям добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (0,32 г, 2,47 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 7-бром-3-хлор-8-фтор-1Н-хинолин-2-она (2,48 г, неочищенный). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275,9/277,9$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,52 (с, 1H), 8,38 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,52–7,42 (м, 2H).

### Этап 4. Получение 3-хлор-7-этил-8-фтор-1Н-хинолин-2-она

[00248] К перемешиваемой смеси 7-бром-3-хлор-8-фтор-1Н-хинолин-2-она (2,48 г, 8,97 ммоль, 1,00 экв.), CsF (4,09 г, 26,91 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (0,33 г, 0,44 ммоль, 0,05 экв.) и 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,38 г, 8,97 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (50 мл) по каплям добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-7-этинил-8-фтор-1Н-хинолин-2-она (750 мг, 37,3%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 224,0$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,38 (с, 1H), 8,34 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,53–7,46 (м, 2H), 6,95 (дд,  $J = 17,7, 11,2$  Гц, 1H), 6,07 (дд,  $J = 17,7, 1,0$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J = 11,2, 1,0$  Гц, 1H).

### Этап 5. Получение 3-хлор-8-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-7-карбальдегида

[00249] К перемешиваемой смеси 3-хлор-7-этинил-8-фтор-1Н-хинолин-2-она (750 мг, 3,35 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$  (123 мг, 0,33 ммоль, 0,10 экв.),  $\text{NaIO}_4$  (2,87 г, 13,41 ммоль, 4,00 экв.) и 2,6-диметилпиридина (718 мг, 6,70 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-8-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-7-карбальдегида (630 мг, 83,2%). ЖХМС: (ИЭР-Н, m/z):  $[\text{M}-\text{H}]^- = 224,1$ .

**Этап 6. Приготовление 6-{4-[(3-хлор-8-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила**

**[00250]** Смесь 3-хлор-8-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-7-карбальдегида (150 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (137 мг, 0,73 ммоль, 1,10 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. В полученную смесь добавляли НОАс (19 мг, 0,33 ммоль, 0,50 экв.) в EtOH (3 мл) и перемешивали в течение 4 ч при 50 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К перемешиваемой смеси частями добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (83 мг, 1,33 ммоль, 2,00 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией и промывали EtOH (3 x 2 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 6-{4-[(3-хлор-8-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-7-ил)метил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-карбонитрила (69,3 мг, 26,2%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]<sup>+</sup> = 398,10. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,46 (с, 1H), 8,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,1, 6,3 Гц, 1H), 6,97–6,87 (м, 1H), 3,71–3,63 (м, 6H), 2,50–2,44 (м, 4H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -134,50.

**[00251]** Следующее соединение синтезировали так, как описано выше.

**Таблица 2. Данные о характеристиках**

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
4	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,75 (т, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,53–7,45 (м, 1H), 6,86 (дд, 1H), 3,63 (т, 2H), 3,47–3,41 (м, 4H), 2,60–2,56 (м, 2H), 2,53–2,46 (м, 4H), 1,19 (т, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 368,15	3
6	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,87–7,81 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,67 (т, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,50–2,45 (м, 4H), 2,14 (д, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 361,2	3
7	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,84 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71–7,56 (м, 2H), 6,82 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,54–3,40 (м, 4H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,50–2,44 (м, 4H), 1,24–1,13 (м, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 428,1	3

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
8	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66–7,54 (м, 2H), 6,86 (д, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,52–3,45 (м, 4H), 2,60–2,52 (м, 2H), 2,50–2,46 (м, 4H), 1,19 (т, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 384,1	3
9	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,58 (д, 2H), 7,05–6,99 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,4–3,35 (м, 4H), 2,57–2,51 (м, 6H), 1,18 (т, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 374,20	3
10	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,05–6,93 (м, 1H), 3,69–3,64 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,57–2,55 (м, 2H), 2,53–2,48 (м, 4H), 1,18 (т, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 375,05	3
11	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,40 (дд, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,42 (т, 4H), 2,53 (м, 4H), 2,14 (с, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 361,1	3
13	<sup>1</sup> H NMR (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,39 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (дд, <i>J</i> = 13,1, 6,3 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, <i>J</i> = 12,0, 7,2 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,30–3,26 (м, 4H), 2,57–2,54 (м, 4H), 2,14 (д, <i>J</i> = 1,3 Гц, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -111,68, -111,72, -124,88, -124,92.	[M+H] <sup>+</sup> = 396,2	3
14	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,84 (с, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,80–7,73 (м, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 3,95–3,81 (м, 2H), 3,60–3,52 (м, 1H), 3,27–3,15 (м, 1H), 2,83–2,69 (м, 2H), 2,60–2,51 (м, 4H), 1,25–1,16 (м, 3H), 0,82–0,78 (м, 1H), 0,42–0,38 (м, 1H)	[M+H] <sup>+</sup> = 387,2	3
15	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,91 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 4,31 (уш. с, 1H), 3,94–3,75 (м, 2H), 3,16–2,99 (м, 1H), 2,93–2,71 (м, 2H), 2,69–2,52 (м, 3H), 2,42–2,16 (м, 1H), 1,18 (т, 1H), 0,75 (к, 1H), 0,51 (к, 1H)	[M+H] <sup>+</sup> = 387,2	3
17	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,88 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,84 (дд, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,69–3,64 (м, 4H), 3,62 (с, 2H), 2,54–2,49 (м, 4H), 2,20–2,09 (м, 1H), 1,00–0,93 (м, 2H), 0,85–0,79 (м, 2H)	[M+H] <sup>+</sup> = 387,3	16
18	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,64–7,52 (м, 2H), 7,13 (т, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,20 (т, 4H), 2,56 (т, 4H), 2,14 (д, 3H) <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,88	[M+H] <sup>+</sup> = 378,15	3

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
19	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,87 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,95–3,73 (м, 2H), 3,05 (т, 1H), 2,92–2,70 (м, 2H), 2,62 (д, 1H), 2,32 (т, 1H), 2,14 (д, 3H), 0,75 (к, 1H), 0,51 (к, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 373,10$	3
20	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,89 (с, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,93–3,72 (м, 2H), 3,05 (т, 1H), 2,91–2,71 (м, 2H), 2,62 (к, 1H), 2,34 (д, 1H), 2,16–2,11 (м, 1H), 1,04–0,92 (м, 2H), 0,87–0,68 (м, 3H), 0,50 (к, 1H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 399,20$	16
21	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,92 (с, 1H), 8,49–8,48 (д, 1H), 8,41–8,40 (д, 1H), 7,87–7,83 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 6,89–6,86 (д, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,24–4,20 (д, 1H), 3,72–3,68 (д, 1H), 3,57–3,52 (д, 1H), 3,17–3,13 (тд, 1H), 2,95–2,91 (д, 1H), 2,73–2,70 (д, 1H), 2,58–2,51 (м, 2H), 2,28–2,05 (м, 2H), 1,22–1,16 (м, 6H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 389,15$	3
22	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,90 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,55–7,35 (м, 2H), 6,78 (дд, 1H), 4,46–4,34 (м, 1H), 3,92–3,88 (м, 1H), 3,74–3,62 (м, 1H), 3,58–3,46 (м, 1H), 3,08–2,95 (м, 1H), 2,92–2,88 (м, 1H), 2,70–2,68 (м, 1H), 2,26–2,08 (м, 3H), 1,12 (д, 3H), 1,01–0,92 (м, 2H), 0,85–0,77 (м, 2H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -144,32	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,20$	16
23	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,89 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,52–7,44 (м, 1H), 6,78 (дд, 1H), 4,45–4,35 (м, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,74–3,6,4 (м, 1H), 3,60–3,49 (м, 1H), 3,09–2,96 (м, 1H), 2,91 (д, 1H), 2,70 (д, 1H), 2,28–2,21 (м, 1H), 2,20–2,06 (м, 4H), 1,13 (д, 3H) $^{19}\text{F}$ ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -144,32	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 368,20$	3
24	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,91 (с, 1H), 8,49–8,48 (д, 1H), 8,41–8,40 (д, 1H), 7,87–7,83 (м, 2H), 7,66 (д, 1H), 6,89–6,86 (д, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,24–4,20 (д, 1H), 3,71–3,67 (д, 1H), 3,57–3,53 (д, 1H), 3,18–3,09 (тд, 1H), 2,95–2,91 (д, 1H), 2,74–2,70 (д, 1H), 2,24–2,07 (м, 5H), 1,22 (д, 3H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,10$	3

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
25	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,94 (с, 1H), 8,49–8,48 (д, 1H), 8,39–8,39 (д, 1H), 7,87–7,83 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,89–6,86 (д, 1H), 4,59 (с, 1H), 4,24–4,20 (д, 1H), 3,71–3,67 (д, 1H), 3,56–3,51 (м, 1H), 3,17–3,13 (м, 1H), 2,94–2,91 (д, 1H), 2,73–2,69 (д, 1H), 2,23–2,07 (м, 3H), 1,22–1,20 (д, 3H), 1,01–0,94 (м, 2H), 0,85–0,80 (м, 2H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 401,25$	16
26	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,87 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,86–7,74 (м, 2H), 7,62 (д, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,31 (д, 4H), 2,55 (д, 4H), 2,14 (д, 3H) $^{19}\text{F}$ ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -123,56, -136,44	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 372,20$	3
27	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,88 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,20–2,93 (м, 4H), 2,75–2,58 (м, 4H), 2,30 (тт, 1H), 2,14 (д, 3H), 1,11–0,93 (м, 4H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 401,15$	3
30	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,87 (с, 1H), 8,43–8,36 (м, 2H), 8,00 (дд, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,73–3,65 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,57–2,51 (м, 4H), 2,14 (с, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -127,13	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,10$	3
31	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,88 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,83 (д, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,12 (т, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,10–3,08 (м, 4H), 2,61–2,56 (м, 4H), 2,14 (д, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -116,453	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 411,10$	3
32	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,83 (с, 1H), 8,45 (м, 2H), 7,83 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 3,77–3,55 (м, 5H), 2,56 (д, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,36 (д, 3H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,20$	28 и 29
33	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,83 (с, 1H), 8,51–8,38 (м, 2H), 7,87–7,77 (м, 2H), 7,60 (д, 1H), 6,92–6,85 (м, 1H), 3,72–3,56 (м, 5H), 2,56 (д, 2H), 2,40 (м, 2H), 2,14 (д, 3H), 1,36 (д, 3H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,20$	28 и 29
34	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,85 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,76–7,74 (м, 1H), 7,64–7,54 (м, 2H), 7,02 (дд, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,62–3,16 (м, 4H), 2,59–2,54 (м, 6H), 1,18 (т, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -80,70	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 368,1$	3
35	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,89 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 7,22 (дд, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,19–3,05 (м, 4H), 2,75–2,55 (м, 4H), 2,14 (д, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -120,30	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 378,10$	3

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
37	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,88–7,81 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,66 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,14 (д, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 363,15	3
38	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,64–7,55 (м, 2H), 6,95 (дд, 1H), 6,85 (дд, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,43–3,37 (м, 4H), 2,59–2,52 (м, 2H), 2,49–2,46 (м, 4H) 1,18 (т, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -108,10	[M+H] <sup>+</sup> = 392,10	3
39	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,34–7,32 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,10 (т, 4H), 2,56–2,50 (м, 6H), 1,18 (т, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 404,15	3
40	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,53–7,48 (м, 1H), 7,22 (дд, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,10 (т, 4H), 2,60–2,53 (м, 6H), 1,19 (т, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -120,30	[M+H] <sup>+</sup> = 392,10	3
41	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,83–7,72 (м, 2H), 7,61 (д, 1H), 7,09 (дд, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,30–3,21 (м, 4H), 2,61–2,51 (м, 6H), 1,18 (т, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -111,70, -124,90	[M+H] <sup>+</sup> = 410,15	3
43	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,88 (уш., 1H), 8,39 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,61–7,57 (м, 3H), 7,02–7,01 (м, 2H), 3,63 (д, 2H), 3,63–3,37 (м, 4H), 2,59–2,51 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 2H), 2,14 (д, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 360,10	3
44	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,64–7,55 (м, 2H), 6,95 (дд, 1H), 6,85 (дд, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,40 (т, 4H), 2,50–2,46 (м, 4H), 2,14 (д, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -108,09	[M+H] <sup>+</sup> = 378,10	3
45	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,12 (т, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,23–3,14 (м, 4H), 2,59–2,51 (м, 6H), 1,18 (т, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,88	[M+H] <sup>+</sup> = 392,10	3
46	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,63–7,53 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,12 (т, 1H), 3,70–3,54 (м, 2H), 3,25–3,14 (м, 4H), 2,61–2,52 (м, 4H), 2,19–2,09 (м, 1H), 1,03–0,92 (м, 2H), 0,88–0,78 (м, 2H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,88	[M+H] <sup>+</sup> = 404,20	16
50	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,95–7,92 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,40–3,38 (м, 4H), 2,59–2,57 (м, 4H), 2,14 (д, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 385,15	3

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
51	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,87 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 7,86–7,84 (м, 2H), 7,67–7,61 (м, 2H), 7,18 (д, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,17–3,15 (м, 4H), 2,61–2,59 (м, 4H), 2,35 (с, 3H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,05$	3
52	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,87 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,96–7,92 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,40–3,29 (м, 4H), 2,59–2,51 (м, 6H), 1,23–1,16 (м, 3H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 399,20$	3
53	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,88 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,16 (т, 4H), 2,58 (т, 4H), 2,14 (д, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -126,55, -126,64, -145,14, -145,23	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 396,20$	3
54	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,86 (с, 1H), 8,44–8,37 (м, 2H), 8,00 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 3,74–3,65 (м, 4H), 3,63 (с, 2H), 2,60–2,51 (м, 6H), 1,18 (т, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -127,14	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 393,15$	3
55	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,89 (с, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,18 (т, 4H), 2,59 (т, 4H), 2,14 (д, 3H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,00$	3
56	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,86 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,24 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,55–3,45 (м, 4H), 2,60–2,52 (м, 6H), 1,18 (т, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -139,11	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 393,20$	3
57	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 12,46 (с, 1H), 8,48 (д, 2H), 8,29 (с, 1H), 7,85 (дд, 1H), 7,70–7,67 (м, 1H), 6,93 (д, 1H), 3,69–3,65 (м, 6H), 2,49–2,45 (м, 4H)	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 381,10$	47
58	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 11,85 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,53–3,41 (м, 4H), 2,50–2,44 (м, 4H), 2,14 (д, 3H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (282 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -127,56, -127,64, -168,25, -168,33	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 372,20$	3
59	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 12,33 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99 (т, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,48–3,34 (м, 4H), 2,62–2,52 (м, 4H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -119,31	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 396,10$	48

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
61	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,45 (уш. с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,90–7,87 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,55 (дд, <i>J</i> = 10,5, 8,1 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,30–3,15 (м, 4H), 2,67–2,51 (м, 4H) <sup>19</sup> F ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -68,78.	[M+H] <sup>+</sup> = 399,15	47
62	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,33 (с, 1H), 8,53 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, <i>J</i> = 10,5, 8,2 Гц, 1H), 6,98 (т, <i>J</i> = 54,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,30–3,28 (м, 4H), 2,58 (м, 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -68,78, -119,29.	[M-H] <sup>-</sup> = 413,05	48
63	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,33 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,18–6,78 (м, 2H), 3,69–3,66 (м, 4H), 2,73–2,50 (м, 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,30	[M+H] <sup>+</sup> = 399,15	48
64	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,83 (с, 1H), 8,95 (д, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,23 (дд, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,93 (дд, 2H), 2,84–2,75 (м, 1H), 2,56–2,51 (м, 2H), 2,20–2,07 (м, 2H), 1,84–1,72 (м, 4H), 1,18 (т, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 374,3	3
65	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,21–3,25 (м, 4H), 2,63–2,50 (м, 6H), 1,18 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 409,20	3
66	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,45 (уш. с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,70 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,57 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 7,01 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,37–3,33 (м, 4H), 2,57–2,51 (м, 4H)	[M+H] <sup>+</sup> = 380,15	47
67	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,86 (с, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71 (дд, <i>J</i> = 8,4, 3,1 Гц, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (тд, <i>J</i> = 8,7, 3,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, <i>J</i> = 9,2, 4,7 Гц, 1H), 3,14–3,04 (м, 4H), 2,64–2,57 (м, 4H), 2,55–2,50 (м, 2H), 1,19 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -122,50.	[M+H] <sup>+</sup> = 394,20	3
70	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,44 (с, 1H), 8,47 (д, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 6,92 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 3,74–3,62 (м, 6H), 2,50–2,48 (м, 4H), 2,42 (с, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -135,46	[M+H] <sup>+</sup> = 379,10	49

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
72	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,44 (с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 3,83–3,53 (м, 6H), 2,53–2,50 (м, 4H), 2,43 (с, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -150,02, -150,45	[M+H] <sup>+</sup> = 397,15	49
73	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,45 (с, 1H), 8,00 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,64 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,52 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,22–3,17 (м, 4H), 2,64–2,57 (м, 4H), 2,41 (с, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -135,44	[M+H] <sup>+</sup> = 413,05	49
74	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,45 (с, 1H), 7,98 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,57–7,49 (м, 2H), 7,28 (т, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,29–3,22 (м, 4H), 2,60–2,55 (м, 4H), 2,41 (с, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -68,82, -135,47	[M+H] <sup>+</sup> = 397,05	49
75	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,33 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60–7,58 (м, 2H), 7,13–6,83 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,00–2,90 (м, 4H), 2,60–2,55 (м, 4H), 2,26 (с, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,31	[M+H] <sup>+</sup> = 410,10	48
76	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,53 (с, 1H), 8,56 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,82–7,71 (м, 2H), 7,64 (дд, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,30–3,23 (м, 4H), 2,68–2,60 (м, 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,88	[M+H] <sup>+</sup> = 398,05	47
77	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,45 (уш. с, 1H), 8,49 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,00 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,68–7,64 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,24–3,12 (м, 4H), 2,68–2,54 (м, 4H)	[M+H] <sup>+</sup> = 415,10	47
78	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,39 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,55 (дд, <i>J</i> = 10,5, 8,2 Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,30–3,27 (м, 4H), 2,60–2,56 (м, 4H), 2,13 (д, <i>J</i> = 1,3 Гц, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -68,79	[M+H] <sup>+</sup> = 379,20	3
79	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,93 (с, 1H), 8,48 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,86–7,83 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,98–6,91 (м, 2H), 3,68 (т, <i>J</i> = 4,9 Гц, 4H), 3,67 (с, 2H), 2,47 (т, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 2,10 (д, <i>J</i> = 1,3 Гц, 3H). <sup>19</sup> F ЯМР (377 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -122,75.	[M+H] <sup>+</sup> = 378,15	71

Пр.	ЯМР	МС	Синтезировали так, как описано в примере
80	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,34 (с, 1H), 8,55 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (дд, <i>J</i> = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,40 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,33–6,78 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,08–2,96 (м, 4H), 2,65–2,57 (м, 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -109,85, -110,15	[M+H] <sup>+</sup> = 446,15	48
81	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,32 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,75–7,62 (м, 2H), 6,98 (т, <i>J</i> = 54,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,26–3,10 (м, 4H), 2,61 (т, <i>J</i> = 4,7 Гц, 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (282 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -119,28	[M+H] <sup>+</sup> = 431,10	48
84	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,27 (с, 1H), 8,47 (д, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,26–7,22 (м, 2H), 6,92 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 3,67 (т, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 3,59 (с, 2H), 2,45 (т, <i>J</i> = 5,1 Гц, 4H), 2,39 (с, 3H)	[M+H] <sup>+</sup> = 361,15	49

#### Пример А. Анализ ингибирования роста клеток

**[00252]** Пролиферацию клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток с использованием DLD-1 BRCA2(-/-), родительской изогенной пары и клеточных линий MDA-MB-436 (мутантный BRCA1). Анализ жизнеспособности клеток на основе CellTiter-Glo (CTG) разработан для определения количества жизнеспособных клеток в культуре вследствие влияния соединения путем количественной оценки АТФ, что указывает на присутствие метаболически активных клеток.

**[00253]** DLD-1 BRCA2(-/-) и родительскую изогенную пару культивировали в RPMI 1640 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), а клетки MDA-MB-436 культивировали в DMEM с добавлением 10% FBS. Обе клеточные линии культивировали при 37 °С в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Соединения изобретения распределяли в 384-луночный планшет (Corning, 3764) с использованием эхоакустического жидкостного манипулятора с образованием 1 : 3 последовательно разведенной конечной концентрации с верхней дозой 10 или 30 мкм. Клетки высевали в планшет с плотностью 50 клеток/луночка (родительская DLD-1), 200 клеток/луночка (DLD-1 BRCA2(-/-)) или 500 клеток/луночка (MDA-MB-436). После короткого центрифугирования клетки культивировали в хорошо увлажненном инкубаторе при 37 °С с 5% CO<sub>2</sub> в течение 7 дней в состоянии покоя. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью набора для анализа CellTiter Glo2.0 (Promega, G9243), и рассчитывали

и наносили на график скорость ингибирования роста в зависимости от конечной концентрации соединения, и данные аппроксимировали для получения значений IC<sub>50</sub>.

### **Пример В. Биохимический (FP) анализ**

**[00254]** Анализы на основе флуоресцентной поляризации (FP) широко используются при обнаружении лекарственного средства из-за однородного формата, надежного функционирования и отсутствия помех, наблюдаемых в других анализах. Соединения были охарактеризованы с использованием анализа, измеряющего смещение коммерчески доступного флуоресцентно меченного ингибитора PARP1/2 (PARPi-FL, Tocris Biosciences, #6461), как проиллюстрировано в анализах, проведенных в WO2014/064149 и WO2021/013735A1. Анализ проводили с использованием следующего способа:

**[00255]** Соединения растворяли в ДМСО жидкостного манипулятора Echo550 для получения последовательных разведений в требуемом диапазоне концентраций в планшетах Optiplate-384F. 100% ДМСО использовали для высоких (с белком) и низких (без белка) контрольных образцов. В отдельные лунки планшетов для анализа добавляли 20 нл соединения или только DMSO.

**[00256]** Белки PARP1 и PARP2 экспрессировали, очищали и разбавляли в аналитическом буфере, содержащем 50 мМ Tris pH 8,0, 0,001% Triton X-100, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 150 мМ NaCl до конечной концентрации 20 нМ. Затем добавляли PARPi-FL в конечной концентрации 3 нМ.

**[00257]** Планшет для анализа центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин и инкубировали в течение 4 ч при комнатной температуре.

**[00258]** Флуоресцентную поляризацию считывали с помощью сканера для планшетов Envision с использованием следующих параметров:

Возбуждающий фильтр — FITC FP 480-Ex Slot 3

Эмиссионный фильтр — FITC FP P-pol 535-Em Slot 4

2-й эмиссионный фильтр — FITC FP S-pol 535-Em Slot 3

Модуль зеркала — FITC FP Dual Enh-Slot 1

**[00259]** Скорость ингибирования рассчитывали по процентному содержанию пермутированных расстояний Mahalanobis, которые больше чем у контрольных образцов (значение mP), по приведенному ниже уравнению:

mP <sub>C</sub> : значение mP соединений
mP <sub>L</sub> : значение mP слабых контролей
mP <sub>H</sub> : значение mP сильных контролей

$$\text{Ингибирование (\%)} = \left( 1 - \frac{mP_C - mP_L}{mP_H - mP_L} \right) \times 100\%$$

[00260] LXFit (уравнение 201) используется для расчета подтвержденной IC<sub>50</sub> для каждого соединения.

[00261] Данные из примеров А и В представлены в таблице 3.

**ТАБЛИЦА 3**

Пр.	FP pIC <sub>50</sub> PARP1	FP pIC <sub>50</sub> PARP2	pEC <sub>50</sub> DLD-1 BRCA2(-/-)	pEC <sub>50</sub> родительской DLD-1	pEC <sub>50</sub> MDA-MB- 436
1	7,8	4,0	7,2		7,2
2	7,3	5,1	8,8		8,9
3	8,4	5,1	8,5	< 4,5	8,6
4	8,4	5,3	8,7		8,7
5	8,5	< 4,0	8,4		8,4
6	8,3	5,3	8,6	< 4,5	8,6
7	7,6	< 4,0	8,2		8,2
8	7,8	< 4,0	8,3		8,5
9	8,2	5,8	9,3		9,3
10	8,3	5,3	9,1		9,1
11	8	4,1	7,7		7,4
12	8,1	4	8		8
13	8,3	< 4,0	8,3		8,4
14	8,3	5,2	7,2		7,3
15	8,3	5	8,1		8,3
16	8,5	5,6	8		8
17	8,4	5,7	8,6		8,7
18	8,3	< 4,0	8,5		8,6
19	8,2	< 4,0	6,7		6,8
20	8,3	5,6	7,3		7,4
21	8,3	5,9	8,1		7,9
22	8,1	4,9	6,9		6,8
23	7,4	< 4,0	7		6,7
24	8	< 4,0	7,1		7,3
25	8,2	< 4,0	7,5		7,3
26	< 7,0	< 4,0	< 6,0		< 6,0
27	8,1	< 4,0	7,9		7,4
28	< 7,0	< 4,0	7,2		7,2
29	8,2	< 4,0	7,2		7,1
30	7,8	< 4,0	< 6,0		< 6,0

Пр.	FP pIC50 PARP1	FP pIC50 PARP2	pEC50 DLD-1 BRCA2(-/-)	pEC50 родительской DLD-1	pEC50 MDA-MB- 436
31	8,2	< 4,0	7,8		8,2
32	8,4	< 4,0	7,9		8,1
33	8,6	5,2	8,5		8,6
34	8	4,3	7,3		7,4
35	8	4,2	8,5		8,6
36	8,3	5,7	8,9		9
37	8,5	< 4,0	8,5		8,8
38	8,3	6,3	9,2		9,3
39	8,2	< 4,0	8,7		8,9
40	8,2	4,9	9		9,1
41	7,9	5,7	9,1		9
42	7,3	6,5	8,7		9
43	8,3	5,2	8,5		8,6
44	8,0	5,5	8,6		8,8
45	7,8	4,9	8,9		9
46	8,0	4,0	8,7		8,8
47	8,0	4,0	8,6		8,1
48	8,4	5,9	9		9
49	8,0	4,0	8		7,9
50	7,6	4,0	8,7		8,8
51	7,7	4,0	8,4		8,6
52	7,6	4,9	9,1		9,2
53	7,9	4,0	8,2		8,3
54	7,2	4,0	7,2		7,1
55	8,1	< 4,0	8,9		9
56	7,8	4,0	7		7,2
57	8,3	4,3	8,6	4,7	8,7
58	7,9	4,8	8,1		8,1
59	8,2	< 4,0	8,9		9
60	8,2	5,7	8,8		8,9
61	8,2	< 4,0	8,5		8,7
62	7,2	4,0	8,8		8,9
63	7,8	6,1	8,8		8,9
64	8,3	< 4,0	8,3		8,7
65	7,0	4,0	8,5		8,6
66	8,3	< 4,0	8,7		8,8
67	7,8	4,6	8,8		8,8
68	7,9	4,1	7,4		7,6
69	8,0	4,4	7,4		7,8
70	8,0	4,0	7,6		7,5
71	8,0	4,0	7,9		7,8
72	7,8	4,0	7,2		7,4
73	7,6	4,0	7,7		7,8
74	7,8	4,0	7,7		7,5
75	7,6	4,0	9,2		9,3
76	7,2	4,0	8,3		8,3

Пр.	FP pIC50 PARP1	FP pIC50 PARP2	pEC50 DLD-1 BRCA2(-/-)	pEC50 родительской DLD-1	pEC50 MDA-MB- 436
77	8,2	< 4,0	9,1		9,1
78	8,2	< 4,0	8,4		8,5
79	8,0	4,9	8,1		8,3
80	7,8	4,0	8,9		9
81	8,0	4,0	9,2		9,2
82	7,5	4,0	7		7,4
83	8,0	4,0	8		8,2
84	8,0	4,3	8,2		8,1

### Пример С. Человеческий эффлюксный транспортер *in vitro*

**[00262]** Клетки Мадин — Дарби почек собак (MDCKII), экспрессирующие MDR1 и BCRP, высевали на 96-луночные поликарбонатные проницаемые подложки Corning HTS

Transwell® (с размером пор 0,4 мкм) с плотностью 545 000 клеток/см<sup>2</sup>. Клетки инкубировали в течение 4–8 дней перед анализом, а целостность монослоя оценивали путем измерения трансэпителиального электрического сопротивления (TEER). Исследуемые и эталонные соединения разводили транспортным буфером (HBSS HEPES pH 7,4) до концентраций 10 и 1 мкМ соответственно. Конечная концентрация органического растворителя составляла 0,5% (об./об.). Двухнаправленный (апикально-базолатеральный и базолатерально-апикальный) поток исследуемого и эталонного соединений определяли в течение 2-часовой инкубации при 37 °С и в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> с относительной влажностью 95%. В конце инкубации отбирали образцы с апикальной и базолатеральной стороны и затем осаждали внутренним стандартом, содержащим ацетонитрил. После центрифугирования при ускорении 3200 x g супернатанты разбавляли водой в соотношении 1:1 (об./об.) водой и анализировали с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Целостность

**[00263]** Кажущуюся проницаемость (P<sub>app</sub>, единицы x 10<sup>-6</sup> см/с) рассчитывали с использованием следующего уравнения:

$$P_{app} = (dQ/dt)/(A \times D_0),$$

где dQ/dt — скорость транспорта лекарственного средства (пмоль/с), А — площадь поверхности мембраны (0,143 см<sup>2</sup>), а D<sub>0</sub> — исходная концентрация в донорном отсеке (нМ или пмоль/см<sup>3</sup>).

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app}(B \rightarrow A) / P_{app}(A \rightarrow B),$$

где P<sub>app</sub>(B→A) — кажущаяся проницаемость в базолатерально-апикальном направлении, а P<sub>app</sub>(A→B) — кажущаяся проницаемость в апикально-базолатеральном направлении.

#### Пример D. Определение Кр,uu крысы in vivo

[00264] Определение несвязанной фракции в плазме (Pu)

[00265] Для изучения связывания исследуемых веществ и эталонных соединений с белками плазмы in vitro использовали метод равновесного диализа. Образцы плазмы, содержащие 5 мкМ исследуемого вещества или холостой диализный буферный раствор (PBS, pH 7,4), добавляли в отдельные камеры диализных ячеек устройства для высокопроизводительного равновесного диализа (HTD). Диализный планшет закрывали, помещали в инкубатор при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> и встряхивали при около 100 об/мин в течение 6 часов. Все эксперименты выполняли в двух повторностях. В качестве эталонного соединения использовали кетоконазол (5 мкМ). После инкубации крышку удаляли и пипетировали 50 мкл пост-диализных образцов из буферной и плазменной камер в чистые 96-луночные планшеты. Образцы приводили к одинаковой матрице либо путем добавления холостой плазмы к буферным образцам, либо добавления холостого буфера к образцам плазмы. Затем во все образцы добавляли 400 мкл (4 объема) ацетонитрила, содержащего внутренний, для осаждения белков перед анализом с помощью СВЭЖХ-МС/МС для определения относительных концентраций исследуемых веществ. Несвязанные фракции в плазме рассчитывали с использованием концентраций исследуемых веществ в буферных образцах и образцах плазмы в соответствии со следующим уравнением:

Процент несвязанной фракции (%) =

$$\frac{\text{Отношение площадей пиков аналита и внутреннего стандарта (буферная камера)}}{\text{Отношение площадей пиков аналита и внутреннего стандарта (плазменная камера)}} \times 100$$

[00266] Определение несвязанной фракции в гомогенате головного мозга (Bu)

[00267] Для изучения связывания исследуемых веществ и эталонных соединений с гомогенатом головного мозга грызунов in vitro использовали метод равновесного диализа. Образцы мозга, собранные у ранее не получавших исследуемые вещества животных, взвешивали и гомогенизировали в 4 объемах PBS, pH 7,4. Образцы гомогената головного мозга, содержащие 1 мкМ исследуемого вещества или холостой диализный буферный раствор (PBS, pH 7,4), добавляли в отдельные камеры диализных ячеек устройства для высокопроизводительного равновесного диализа (HTD). Диализный планшет закрывали, помещали в инкубатор при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> и встряхивали при около 100 об/мин в течение 6 часов. Все эксперименты выполняли в двух повторностях. В качестве эталонного соединения использовали телмисартан (5 мкМ). После инкубации крышку удаляли и пипетировали 50 мкл пост-диализных образцов из буферной камеры и камеры гомогената головного мозга в чистые 96-луночные планшеты. Образцы приводили к одинаковой

матрице либо путем добавления холостого гомогената к буферным образцам, либо добавления холостого буфера к образцам гомогената. Затем во все образцы добавляли 400 мкл (4 объема) ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, для осаждения белков перед анализом с помощью СВЭЖХ-МС/МС для определения относительных концентраций исследуемых веществ. Несвязанные фракции в разбавленном гомогенате головного мозга рассчитывали с использованием концентраций исследуемых веществ в образцах буферном растворе и образцах гомогената в соответствии со следующим уравнением:

Процентное содержание несвязанной фракции в гомогенате (%) =

$$\frac{\text{Отношение площадей пиков аналита и внутреннего стандарта (буферная камера)}}{\text{Отношение площадей пиков аналита и внутреннего стандарта (камера гомогената)}} \times 100$$

**[00268]** Поправку к процентному содержанию несвязанной фракции в неразбавленном гомогенате головного мозга рассчитывали с помощью следующего уравнения:

Процентное содержание несвязанной фракции в гомогенате головного мозга (%) = 100 x

$$\frac{1/5}{\left( \frac{1}{\text{Процентное содержание несвязанной фракции гомогената}/100} - 1 \right) + 1/5}$$

**[00269]** Определение коэффициента распределения лекарственного средства между мозгом и плазмой (Kp) и Kp несвязанного лекарственного средства (Kp,un) у крыс

**[00270]** Соединения получали по отдельности или в кассете (в виде смеси) в концентрации 0,1 мг/мл/соединения в стерильной воде, содержащей 0,5% (мас./об.) метилцеллюлозы 400 сП, и вводили самцам крыс линии Sprague — Dawley через желудочный зонд в дозе 10 мл/кг. Умерщвляли по одному животному в каждой из следующих временных точек: через 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы и затем собирали образцы мозга и крови. Плазму получали из крови путем охлажденного центрифугирования и образцы плазмы хранили замороженными при -80 °С до биоанализа. Образцы мозга промывали физиологическим раствором для удаления остатков крови и промокали насухо бумажной салфеткой. Затем образцы мозга взвешивали и гомогенизировали с 3 объемами (об./масс.) воды и хранили замороженными при -80 °С до биоанализа.

**[00271]** Перед биоанализом образцы плазмы и головного мозга экстрагировали 4 объемами ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, и центрифугировали в течение 15 минут. Супернатанты разбавляли 2 объемами воды и анализировали с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Концентрации лекарственного средства в плазме и гомогенате головного мозга определяли по калибровочным кривым, созданным путем добавления лекарственного

средства в холостую плазму крыс или гомогенат головного мозга в пределах соответствующего диапазона концентраций. Концентрацию в гомогенате головного мозга корректировали с учетом коэффициента разведения буфером для гомогенизации, что позволило получить общие концентрации лекарственного средства в головном мозге.

**[00272]** Коэффициент распределения между мозгом и плазмой ( $K_p$ ) определяли для каждого соединения по формуле:  $AUC_{\text{brain}} : AUC_{\text{plasma}}$ , при условии, что  $t_{\text{last}}$  был идентичен в каждой матрице. Если профиль зависимости концентрации лекарственного средства от времени для одной матрицы оказывался ниже нижнего предела количественного определения в более ранней временной точке, чем для другой матрицы, то  $K_p$  головного мозга рассчитывали как среднее значение отношения общей концентрации лекарственного средства в головном мозге к общей концентрации лекарственного средства в плазме, измеренных в каждой временной точке, когда концентрации лекарственного средства в обеих матрицах поддавались количественному определению.

**[00273]** Затем на основании  $K_p$  рассчитывали  $K_{p, \text{uu}}$  с использованием следующего уравнения:  $K_{p, \text{uu}} = K_p \cdot (\text{несвязанная фракция в гомогенате головного мозга} / \text{несвязанная фракция в плазме})$ .

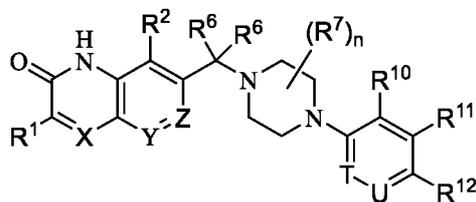
**[00274]** Данные из примеров C и D представлены в таблице 4.

**Таблица 4**

Пример	Р <sub>app</sub> AB MDCK- MDR1	Р <sub>app</sub> BA MDCK- MDR1	Соотношение MDCK-MDR1	Р <sub>app</sub> AB BCRP	Р <sub>app</sub> BA BCRP	Соотношение BCRP	К <sub>p,uu</sub> крысы
3	11,5	36,0	3,1	22,9	25,5	1,1	0,021
4	21,8	27,8	1,3	17,0	22,3	1,3	0,71
5	12,6	10,6	0,9	6,4	6,4	1,0	
6	28,4	41,5	1,5	30,4	28,5	0,9	0,48
9	18,1	22,5	1,3				
10	18,7	33,7	1,8	27,8	21,7	0,8	
11	12,7	36,2	2,9	19,9	19,6	1,0	
15	24,2	33,3	1,4	23,4	22,8	1,0	
18	21,4	24,0	1,1	24,2	22,4	0,9	0,38
36	7,1	11,4	1,6				
42	7,0	11,0	1,6				
43	20,2	24,5	1,2				0,35
44	11,4	20,1	1,8				
48	12,1	25,2	2,1				0,24
55	9,5	29,3	3,1				0,072
57	13,4	28,0	2,1	14,2	15,2	1,1	0,42
59	9,9	10,9	1,1				0,58
60	4,4	11,6	2,7				

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



Формула (I),

где:

- $R^1$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;
- $R^2$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил или  $C_1-C_6$  дейтероалкил;
- X представляет собой N или  $CR^3$ ;
- Y представляет собой N или  $CR^4$ ;
- Z представляет собой N или  $CR^5$ ;
- $R^3$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; при этом алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;
- $R^4$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;
- $R^5$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; при этом алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

каждый  $R^6$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

или два  $R^6$  вместе образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; каждый необязательно замещен дейтерием, галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкилом,  $C_1-C_6$  галогеналкилом,  $C_1-C_6$  дейтероалкилом,  $C_1-C_6$  гидроксиалкилом,  $C_1-C_6$  аминоалкилом или  $C_1-C_6$  гетероалкилом;

каждый  $R^7$  независимо представляет собой дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил или  $C_2-C_6$  алкинил;

или два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода вместе образуют оксогруппу;

или два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода или разных атомах углерода вместе образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; каждый необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$n$  равно 0–4;

$T$  представляет собой  $N$  или  $CR^8$ ;

$U$  представляет собой  $N$  или  $CR^9$ ;

$R^8$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; при этом алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$R^9$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$R^{10}$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; при этом алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более  $R$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  дейтероалкил,  $C_1-C_6$  гидроксиалкил,  $C_1-C_6$  аминоалкил,  $C_1-C_6$

гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R;

R<sup>12</sup> представляет собой цианогруппу или галоген;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R;

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); при этом каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R; и

каждый R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминоклпалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub> алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(циклоалкил), C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(гетероциклоалкил), C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(арил) или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкилен(гетероарил); причем каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более R;

или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одним или более R;

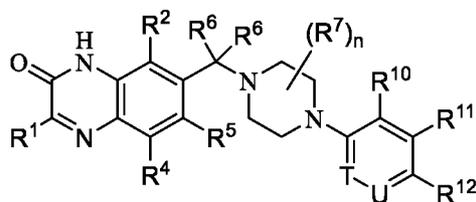
каждый R независимо представляет собой дейтерий, галоген, –CN, –OH, –OC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –NH<sub>2</sub>, –NHC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, –NHC(=O)OC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C(=O)C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C(=O)OH, –C(=O)OC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, –C(=O)NH<sub>2</sub>, –C(=O)N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, –C(=O)NHC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> дейтероалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гидроксипалкил, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> аминоклпалкил или C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub> гетероалкил;

или два R на одном и том же атоме вместе образуют оксогруппу;

при условии, что когда X представляет собой CR<sup>3</sup>, Y представляет собой CR<sup>4</sup>, а Z представляет собой CR<sup>5</sup>; тогда один из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> не является водородом и R<sup>4</sup> не является –OMe; и

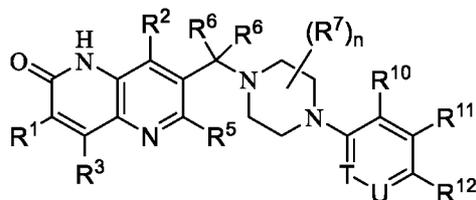
при условии, что когда X представляет собой CH, Y представляет собой CH, а Z представляет собой CH; тогда R<sup>2</sup> не является водородом.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где X представляет собой N.
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где X представляет собой CR<sup>3</sup>.
4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Y представляет собой N.
5. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Y представляет собой CR<sup>4</sup>.
6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Z представляет собой N.
7. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где Z представляет собой CR<sup>5</sup>.
8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, причем соединение имеет формулу (Ia):



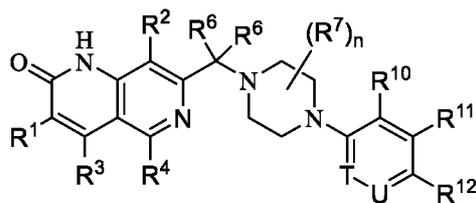
Формула (Ia).

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, причем соединение имеет формулу (Ib):



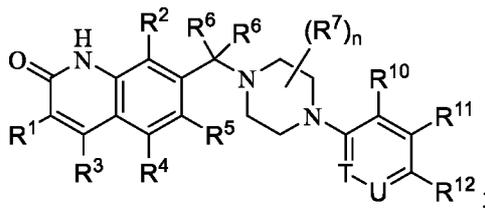
Формула (Ib).

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, причем соединение имеет формулу (Ic):



Формула (Ic).

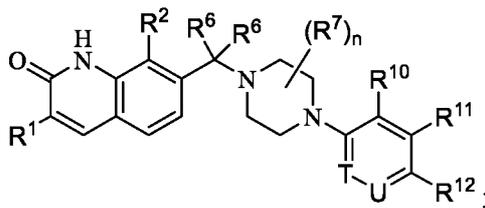
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, причем соединение имеет формулу (Id):



Формула (Id);

где один из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  не является водородом и  $R^4$  не является  $-OMe$ .

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, причем соединение имеет формулу (Ie):



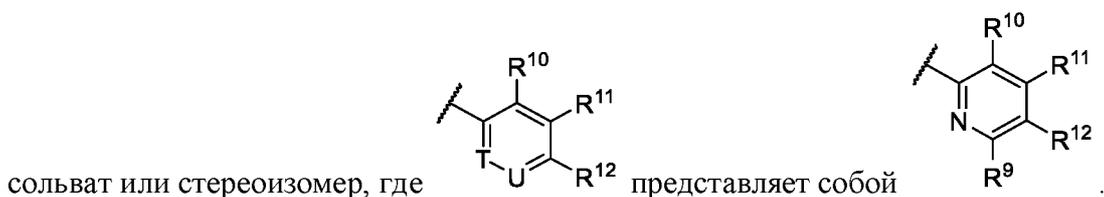
Формула (Ie);

где  $R^2$  представляет собой дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил или  $C_1-C_6$  дейтероалкил.

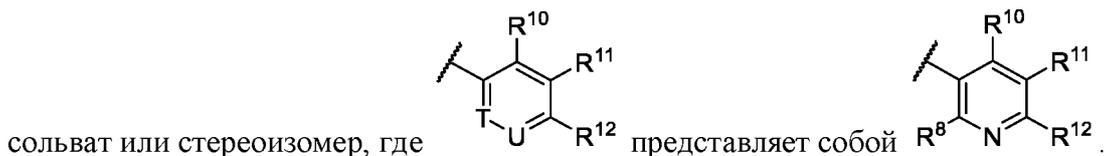
13. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^1$  представляет собой галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_2-C_6$  алкинил или циклоалкил.
14. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, или стереоизомер, где  $R^1$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$  алкил или циклоалкил.
15. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил.
16. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^1$  представляет собой циклоалкил.
17. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^1$  представляет собой галоген.

18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^2$  представляет собой водород или галоген.
19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^2$  представляет собой галоген.
20. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, или стереоизомер, где  $R^3$  представляет собой водород, или галоген, или  $C_1$ - $C_6$  алкил.
21. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^3$  представляет собой водород или галоген.
22. Соединение по любому из пп. 1–21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^3$  представляет собой водород.
23. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^4$  представляет собой водород, или галоген, или  $C_1$ - $C_6$  алкил.
24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^4$  представляет собой водород или галоген.
25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^4$  представляет собой водород.
26. Соединение по любому из пп. 1–25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^5$  представляет собой водород, или галоген, или  $C_1$ - $C_6$  алкил.
27. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^5$  представляет собой водород или галоген.
28. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^5$  представляет собой водород.
29. Соединение по любому из пп. 1–28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый  $R^6$  независимо представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_6$  алкил.
30. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где один  $R^6$  представляет собой водород, а другой  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил.
31. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый  $R^6$  представляет собой дейтерий.

32. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил.
33. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый  $R^6$  представляет собой водород.
34. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил.
35. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где два  $R^7$  на одном и том же атоме углерода или на разных атомах углерода вместе образуют циклоалкил.
36. Соединение по любому из пп. 1–35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $n$  равно 0 или 1.
37. Соединение по любому из пп. 1–35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $n$  равно 1 или 2.
38. Соединение по любому из пп. 1–37 или его фармацевтически приемлемая соль,



39. Соединение по любому из пп. 1–37 или его фармацевтически приемлемая соль,



40. Соединение по любому из пп. 1–39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^8$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-OR^a$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил.
41. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^9$  представляет собой водород, галоген,  $-C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил или циклоалкил.
42. Соединение по любому из пп. 1–41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^{10}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил.

43. Соединение по любому из пп. 1–42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^{11}$  представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил.
44. Соединение по любому из пп. 1–43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^{12}$  представляет собой цианогруппу.
45. Соединение по любому из пп. 1–43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^{12}$  представляет собой галоген.
46. Соединение по любому из пп. 1–43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где  $R^{12}$  представляет собой фтор или хлор.
47. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, выбранные из соединений в таблице 1.
48. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер и фармацевтически приемлемый эксципиент.
49. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.
50. Способ по п. 49, в котором рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гемобластоз, онкологическое заболевание органов желудочно-кишечного тракта или рак легкого.
51. Способ лечения рака, содержащего мутацию BRCA1 и/или BRCA2 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.
52. Способ лечения рака, содержащего мутацию гена, вызывающую дефицит гомологичной репарации, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.
53. Способ по п. 52, в котором мутация гена, вызывающая дефицит гомологичной репарации, включает ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D или RAD54L или любые их комбинации.
54. Способ по любому из пп. 49–53, в котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, онкологическое заболевание головного мозга и ЦНС, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, лимфому Ходжкина,

неходжкинскую лимфому, рак почки, лейкоз, рак легкого, меланому, миелому, онкологическое заболевание ротовой полости, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак кожи, рак желудка, рак щитовидной железы или рак матки.

55. Способ по любому из пп. 49–54, в котором рак представляет собой метастатический рак.
56. Способ по любому из пп. 49–55, в котором рак метастазировал в головной мозг.
57. Способ лечения рака, локализующегося в головном мозге, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.
58. Способ лечения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому из пп. 1–47 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.