

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202492026 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.23(22) Дата подачи заявки  
2023.02.17

(51) Int. Cl. A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4353 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
A61K 31/395 (2006.01)  
A61K 31/438 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 487/22 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 487/12 (2006.01)  
C07D 471/22 (2006.01)  
C07D 471/02 (2006.01)  
C07D 471/12 (2006.01)  
C07D 401/02 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) ПИРАЗОЛОПИРИДИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202210137155.4; 202210284775.0;  
202211396761.4

(32) 2022.02.18; 2022.03.25; 2022.11.09

(33) CN

(86) PCT/CN2023/076700

(87) WO 2023/155866 2023.08.24

(71) Заявитель:

СИЦЗАН ХАЙСКО  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

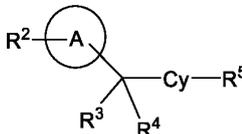
(72) Изобретатель:

Чжан Чэнь, Ван Цзяньминь, Цянь  
Гофэй, Юй Янь, Тан Пинмин, Чэнь  
Тэнфэй, Ли Яо, Янь Панкэ (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, показанному в общей формуле (I), или к его стереоизомеру, таутомеру, дейтерированному веществу на его основе, его сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или эвтектическому кристаллу и к промежуточному веществу и способу его получения, а также к его применению в получении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с активностью или экспрессией USP1.



A1

202492026

202492026

A1

## ПИРАЗОЛОПИРИДИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Область техники, к которой относится изобретение

[1] Настоящее изобретение относится к соединению, показанному в общей формуле (I), или к его стереоизомеру, таутомеру, дейтерированному веществу на его основе, его сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или эвтектическому кристаллу и к промежуточному соединению и способу его получения, а также к их применению в получении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с активностью или экспрессией USP1.

Уровень техники

[2] Убиквитинирование белков в клетках является ключевой модификацией белков, которая может регулировать множество клеточных процессов. Убиквитинирование белков контролируется убиквитин-лигазой E3 и деубиквитинирующими ферментами (DUB) синергическим образом. DUB могут расщеплять изопептидную связь между убиквитином и модифицированным белком и отвечают за удаление убиквитина из белка-мишени и его освобождение от пути разложения; они также вовлечены в редактирование, созревание и рециркуляцию молекул убиквитина после разложения. В настоящее время известно более 100 деубиквитинирующих ферментов, и эти белки подразделены на шесть подсемейств. Подсемейство протеаз, специфичных для убиквитина (USP), является самым большим подсемейством среди них, и в настоящее время, как известно, имеет 58 представителей. USP представляет собой цистеиновую протеазу, имеющую высококонсервативный каталитический домен, а USP1 является одним из подсемейства USP среди DUB (*Cancers*, **2020**, 12, 1579; *Molecular Cell*, **2018**, 72, 925-941).

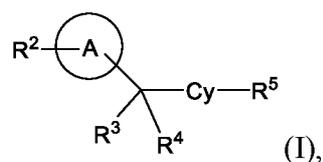
[3] Пути анемии Фанкони (FA) и транслезионного синтеза (TLS) ДНК являются первыми путями устойчивости к повреждениям и репарации ДНК, которые, как обнаружено, регулируются обратимым убиквитинированием. USP1 может участвовать в регуляции пути повреждения-репарации ДНК посредством регулирования деубиквитинирования конкретных белков в путях FA и TLS (*Nature Chemical Biology*, **2014**, 10, 298-304). USP1 играет важную роль в репарации ДНК в опухолевых клетках. Сообщалось, что делеция USP1 приводит к снижению

коэффициента выживаемости BRCA1-дефицитных клеток и деградации репликационной вилки (*Molecular Cell*, **2018**, 72, 925-941). UAF1 (USP1-ассоциированный фактор 1) в качестве вспомогательного фактора для USP1, USP12 и USP46 может повышать их активность как деубиквитирующих ферментов путем формирования стабильного белкового комплекса USP/UAF1. Комплекс USP1/UAF1 деубиквитирует различные субстраты и относится к процессу репарации ДНК, патогенезу опухоли и регуляции противовирусного врожденного иммунитета (*Nat Commun*, **2020**, 11, 6042). На данный момент на рынке нет лекарственных средств, нацеленных на белок USP1, и исследования ингибиторов USP1 имеет широкие перспективы для применения.

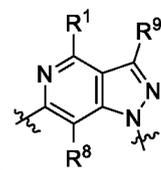
#### Сущность изобретения

[4] Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, способного ингибировать USP1, или его стереоизомера, таутомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла, промежуточного соединения, и способа его получения, и их применения в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или экспрессией USP1.

[5] Настоящее изобретение обеспечивает соединение, показанное в общей формуле (I), или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл, где

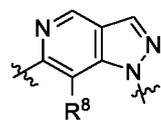


в некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из



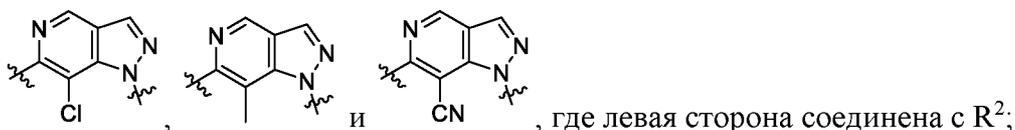
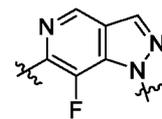
сторона соединена с R<sup>2</sup>;

в некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из



сторона соединена с R<sup>2</sup>;

в некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из



в некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из H, галогена, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила или C<sub>1-6</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила или цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из H, галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила или C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-4</sub>алкила или цианозамещенного C<sub>1-4</sub>алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила или этила;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой H;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>9</sup> представляет собой H;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>8</sup> выбран из галогена, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила или C<sub>1-6</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила или цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>8</sup> выбран из галогена, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила и C<sub>1-4</sub>алкокси, где алкил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила и C<sub>1-4</sub>алкокси;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>8</sup> выбран из F, Cl, Br, I, CN, метила, этила, этинила, метокси или этокси;

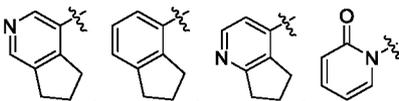
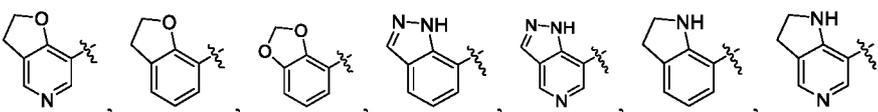
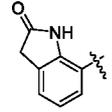
в некоторых вариантах осуществления  $R^8$  выбран из F, Cl, Br, CN, метила, этинила или метокси;

в некоторых вариантах осуществления  $R^8$  выбран из F или Cl;

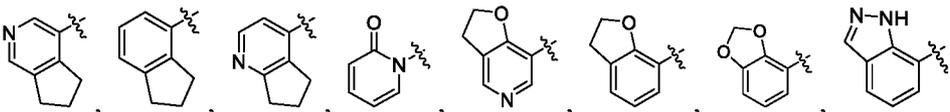
в некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из  $C_{6-10}$ карбоцикла или 5-10-членного гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4  $R^{2a}$ ;

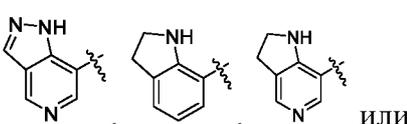
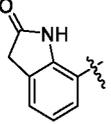
в некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из фенила, 6-членного гетероарила, бензо- $C_{4-6}$ карбоцикла, бензо-4-6-членного гетероцикла, пиридино- $C_{4-6}$ карбоцикла и пиридино-4-6-членного гетероцикла;

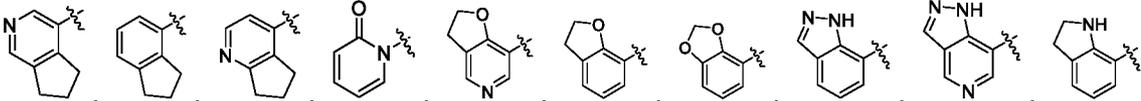
в некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиррола, пиразола, имидазола, фурана, тиофена, тиазола или оксазола, где фенил, пиридин, пиримидин, пиррол, пиразол, имидазол, фуран, тиофен, тиазол или оксазол необязательно дополнительно замещены 0-4  $R^{2a}$ ;

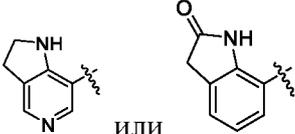
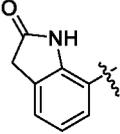
в некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из ,  или , и  $R^2$  необязательно дополнительно замещен 0-4  $R^{2a}$ ;

в некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из пиррола, пиразола, имидазола,

пиримидина, ,

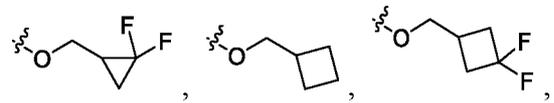
 или , где пиррол, пиразол, имидазол, пиримидин,

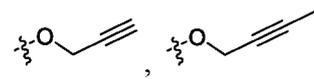
,

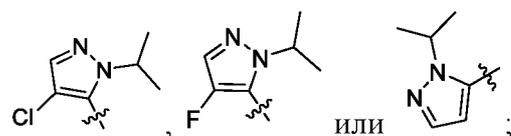
 или  необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями,

выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано,  $-SO_2$ -метила,  $-SO_2$ -этила,  $-SO_2$ -пропила,  $-SO_2$ -изопропила,  $-SO_2$ -циклопропила,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси,  $-OCD_3$ , метилтио, этилтио,

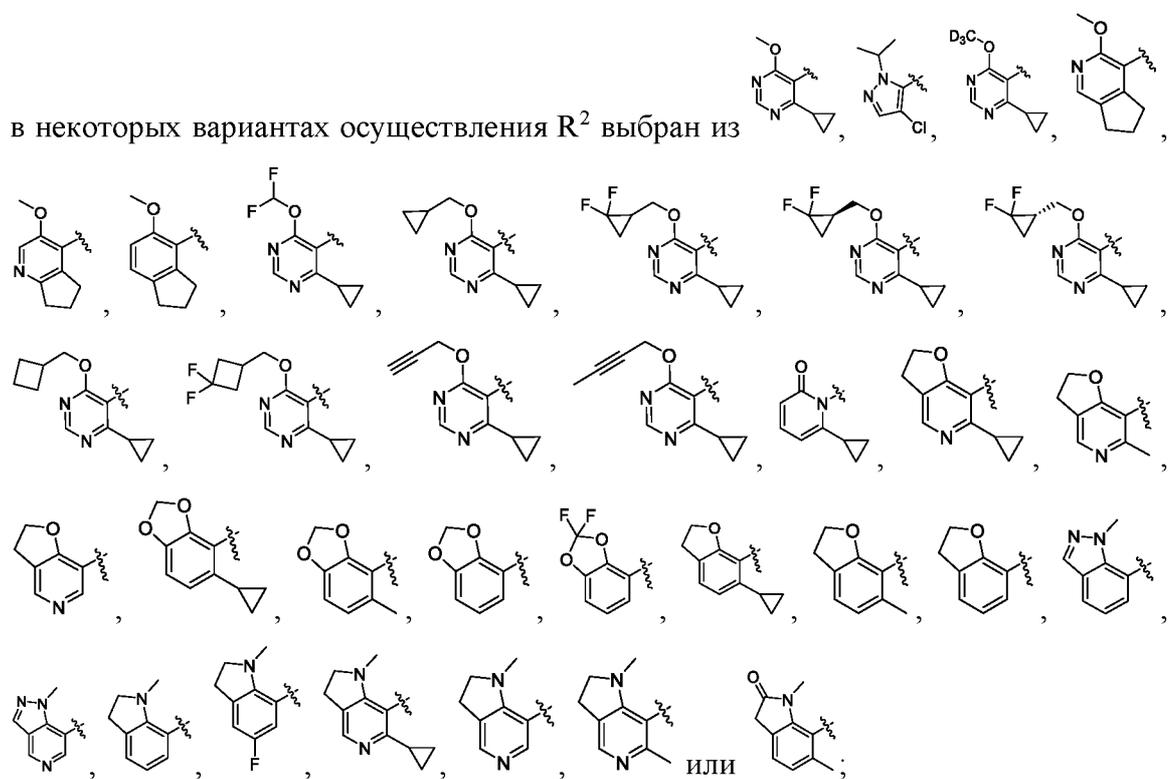
пропилтио, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, азациклогексила, пиперазина, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, морфолина, -О-азетидинила, -О-азациклопентила, -О-азациклогексила, -О-оксетанила, -О-оксациклопентила, -О-оксациклогексила, -ОСН<sub>2</sub>-фенила, -ОСН<sub>2</sub>-циклопропила, -ОСН<sub>2</sub>-циклобутила, -

ОСН<sub>2</sub>-циклопентила, -ОСН<sub>2</sub>-циклогексила, ,

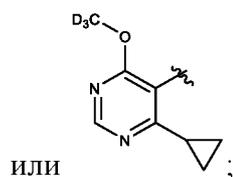
, пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, тиофена, фурана,

оксазола,  или ;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из



в некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из



в некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}алкил)$ ,  $N(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-SO_2-C_{1-6}алкила$ ,  $-SO_2-C_{3-6}циклоалкила$ ,  $C_{1-6}алкила$ ,  $C_{1-6}алкокси$ ,  $C_{1-6}алкилтио$ ,  $-Z-C_{3-6}циклоалкила$  или  $-Z-3-8-членного$  гетероцикла, где алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}алкила$ ,  $C_{2-6}алкинила$  или  $C_{1-6}алкокси$ , и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

в некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкил)$ ,  $N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-SO_2-C_{3-6}циклоалкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $C_{1-4}алкилтио$ ,  $-Z-C_{3-6}циклоалкила$  или  $-Z-3-6-членного$  гетероцикла, где алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{2-4}алкинила$ ,  $C_{1-4}алкокси$ , и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

в некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, F, Cl, Br, I или циано, или каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:  $-SO_2-метил$ ,  $-SO_2-этил$ ,  $-SO_2-пропил$ ,  $-SO_2-изопропил$ ,  $-SO_2-циклопропил$ , метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, метилтио, этилтио, пропилтио, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, азацклопентил, азациклогексил, пиперазин, оксетанил, оксацклопентил, оксациклогексил, морфолин,  $-O-азетидинил$ ,  $-O-азацклопентил$ ,  $-O-азациклогексил$ ,  $-O-оксетанил$ ,  $-O-оксацклопентил$ ,  $-O-оксациклогексил$ ,  $-OCH_2-фенил$ , пиррол, пиразол, имидазол, триазол, тиофен, фуран и оксазол, которые, когда замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{2-4}алкинила$  и  $C_{1-4}алкокси$ ;

в некоторых вариантах осуществления Z выбран из связи, O, S, NH,  $N(C_{1-4}алкил)$ ,  $C(=O)NH$ ,  $NHC(=O)$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2O-$  или  $C_{1-3}алкилена$ ;

в некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}алкила$ ,  $C_{2-6}алкенила$ ,  $C_{2-6}алкинила$  или  $C_{1-6}алкокси$ , где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}алкила$ ,  $C_{2-6}алкинила$ ,  $C_{1-6}алкокси$ , галогензамещенного  $C_{1-6}алкила$ , гидроксилзамещенного

$C_{1-6}$ алкила, цианозамещенного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N; в некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано,  $C_{1-4}$ алкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, метила и этила;

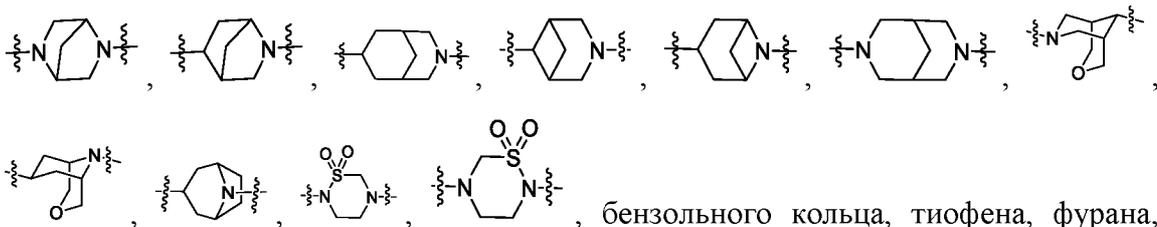
в некоторых вариантах осуществления  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой H;

в некоторых вариантах осуществления  $S_u$  выбран из  $C_{3-12}$ карбоцикла или 4-12-членного гетероцикла, и  $S_u$  необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-6}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-6}$ алкила, цианозамещенного  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

в некоторых вариантах осуществления  $S_u$  выбран из моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, конденсированного  $C_{5-11}$ циклоалкила,  $C_{5-11}$ спироциклоалкила, мостикового  $C_{5-11}$ циклоалкила, 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, 6-11-членного конденсированного гетероциклоалкила, 6-11-членного спирогетероциклоалкила, 6-11-членного мостикового гетероциклоалкила, бензольного кольца, бензо- $C_{4-6}$ карбоцикла, бензо-4-6-членного гетероцикла, 5-6-членного гетероароматического кольца или 8-10-членного конденсированного гетероароматического кольца, и  $S_u$  необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-4}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-4}$ алкила, цианозамещенного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

в некоторых вариантах осуществления  $S_u$  выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[2.2.2]октила, бицикло[1.1.1]пентила, конденсированного с циклопентилом циклопентила, циклобутилспироциклогексила, циклобутилспироциклопентила, азетидинила, азапентила, азапентилоксида, азетидинилспироциклобутила, азетидинилспироциклопентила, азетидинилспироциклогексила, азетидинилспироазетидинила, азетидинилспироазепентила,

азетидинилспироазациклогексила,  ,  ,  ,  ,



пиррола, тиазола, оксазола, пиразола, пиразина, пиримидина, , бензотиазола, бензотиафена, бензофурана, бензоксазола, бензопиррола, бензопиразола, бензимидазола, индолизина, пиридинопиррола, пиридиноимидазола, пиридинопиразола, пиримидоимидазола, пиримидопиразола, пиридинотриазола или 2-пиридона, и Су необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, галогена, ОН, =О, циано, NH<sub>2</sub>, С<sub>1-4</sub>алкила, С<sub>2-4</sub>алкинила, С<sub>1-4</sub>алкокси, галогензамещенного С<sub>1-4</sub>алкила, гидроксилзамещенного С<sub>1-4</sub>алкила, цианозамещенного С<sub>1-4</sub>алкила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S и N;

в некоторых вариантах осуществления Су выбран из , , , , , , , , , , , или , и Су необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из Н, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси или циклопропила;

в некоторых вариантах осуществления Су выбран из , , , , , , , , , , , или , и Су необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями,

выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси или циклопропила;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из -Z-C<sub>3-12</sub>карбоцикла или -Z-4-12-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из -Z-C<sub>6-12</sub>карбоцикла или -Z-5-12-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из -Z-C<sub>3-10</sub>карбоцикла или -Z-4-10-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

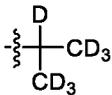
в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из -Z-C<sub>6-10</sub>карбоцикла или -Z-5-10-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

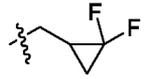
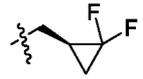
в некоторых вариантах осуществления Z выбран из связи, O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub>алкил), C(=O)NH, NHC(=O), -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- или C<sub>1-3</sub>алкилена;

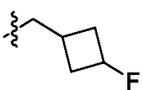
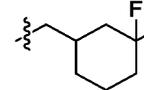
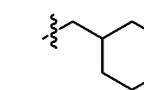
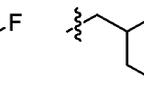
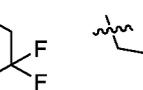
в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из имидазола или имидазо-4-9-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

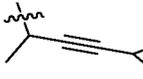
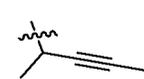
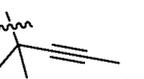
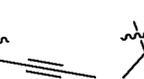
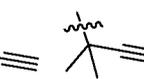
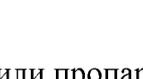
в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из бензольного кольца, пиразола, пиррола, имидазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиразина или пиридазина, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

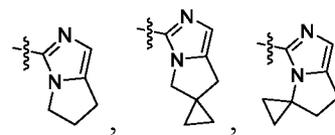
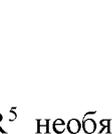
в некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> выбран из пиррола, пиразола или имидазола, и пиррол, пиразол или имидазол необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-метилазетидинила,

азациклопентила, азациклогексила, , -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -CH<sub>2</sub>-

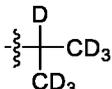
азациклопентила, -CH<sub>2</sub>-азациклогексила, , , ,

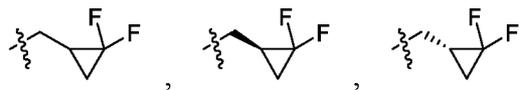
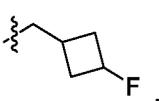
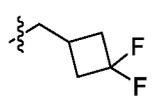
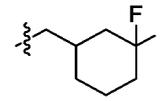
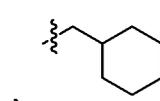
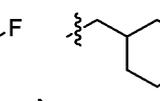
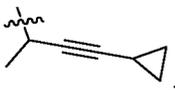
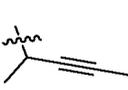
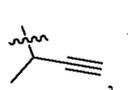
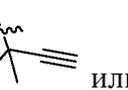
, , , , , ,

, , , , ,  или пропаргила;

в некоторых вариантах осуществления  $R^5$  выбран из , , и  $R^5$  необязательно

дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CD_3$ , метила, этила, пропила, изопропила,  $-CH_2CH_2F$ , метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-метилазетидинила,

азациклопентила, азациклогексила, ,  $-CH_2$ -циклопропила,  $-CH_2$ -циклобутила,  $-CH_2$ -циклопентила,  $-CH_2$ -циклогексила,  $-CH_2$ -оксетанила,  $-CH_2$ -оксациклопентила,  $-CH_2$ -оксациклогексила,  $-CH_2$ -азетидинила,  $-CH_2$ -

азациклопентила,  $-CH_2$ -азациклогексила, , , , , , , , , , , , ,  или пропаргила;

в некоторых вариантах осуществления  $R^5$  выбран из пиррола, пиразола или имидазола, где пиррол, пиразол или имидазол необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CD_3$ , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-метилазетидинила, азациклопентила или азациклогексила;

в некоторых вариантах осуществления  $R^5$  выбран из пиррола, пиразола или имидазола, где пиррол, пиразол или имидазол необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила;





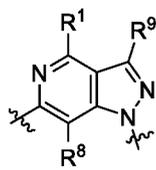
необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, галогензамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

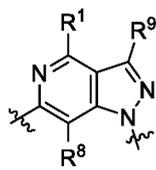
в некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>5a</sup> независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-2</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкилен-3-6-членного гетероцикла, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла, где алкил, алкилен, алкинил, алкокси, циклоалкил или гетероцикл обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, галогензамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

в некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>5a</sup> независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, пропаргила, бутаргила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, азацклопентила, азацклогексила, -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -CH<sub>2</sub>-азацклопентила или -CH<sub>2</sub>-азацклогексила, где метил, этил, пропил, изопропил, пропаргил, бутаргил, метокси, этокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, оксациклопентил, оксациклогексил, азетидинил, азацклопентил или азацклогексил обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или галогензамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления соединение, показанное в общей формуле (I), выбрано из соединения, показанного в общей формуле (Ia), и определения групп в соединении, показанном в общей формуле (Ia), являются такими же, как определения групп в соединении, показанном в общей формуле (I).

[6] Первый вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, показанное в вышеуказанной общей формуле (I), или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл,



где кольцо А выбрано из , и левая сторона соединена с R<sup>2</sup>;

каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из H, галогена, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила или C<sub>1-6</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила или цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>8</sup> выбран из галогена, циано, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила или C<sub>1-6</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила или цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из C<sub>6-10</sub>карбоцикла или 5-10-членного гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 R<sup>2a</sup>;

каждый R<sup>2a</sup> независимо выбран из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub>алкил), N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкила, -SO<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкилтио, -Z-C<sub>3-6</sub>циклоалкила или -Z-3-8-членного гетероцикла, где алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси или C<sub>3-6</sub>циклоалкила, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила или C<sub>1-6</sub>алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила,

цианозамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

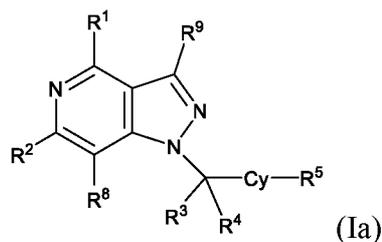
Sy выбран из C<sub>3-12</sub>-карбоцикла или 4-12-членного гетероцикла, и Sy необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, цианозамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

R<sup>5</sup> выбран из -Z-C<sub>3-12</sub>-карбоцикла или -Z-4-12-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>,

каждый R<sup>5a</sup> независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>-алкила, N(C<sub>1-6</sub>-алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, -C<sub>1-4</sub>-алкилен-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>-алкилен-3-6-членного гетероцикла, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, -CONHC<sub>1-6</sub>-алкила, -CONHC<sub>1-6</sub>-алкокси, -CONHC<sub>3-6</sub>-циклоалкила, -CONH-3-8-членного гетероцикла, -NHCO-C<sub>1-6</sub>-алкила, -NHCO-C<sub>1-6</sub>-алкокси, -NHCO-C<sub>3-6</sub>-циклоалкила или -NHCO-3-8-членного гетероцикла, где алкил, алкилен, алкинил, алкокси, циклоалкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>-алкила, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>-алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>1-6</sub>-алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, цианозамещенного C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, галогензамещенного C<sub>3-6</sub>-циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

Z выбран из связи, O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub>-алкил), C(=O)NH, NHC(=O), -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- или C<sub>1-3</sub>-алкилена.

- [7] Второй вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, показанное в общей формуле (Ia) ниже, или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл,



где каждый из  $R^1$  и  $R^9$  независимо выбран из H, галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила или  $C_{1-4}$ алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-4}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-4}$ алкила или цианозамещенного  $C_{1-4}$ алкила;

$R^8$  выбран из галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила и  $C_{1-4}$ алкокси, где алкил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила и  $C_{1-4}$ алкокси;

каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$ алкил),  $N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}$ алкила,  $-SO_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкилтио,  $-Z-C_{3-6}$ циклоалкила или  $-Z-3-6$ -членного гетероцикла, где алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси или  $C_{3-6}$ циклоалкила, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано и  $C_{1-4}$ алкила;

Sy выбран из моноциклического  $C_{3-6}$ циклоалкила, конденсированного  $C_{5-11}$ циклоалкила,  $C_{5-11}$ спироциклоалкила, мостикового  $C_{5-11}$ циклоалкила, 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, 6-11-членного конденсированного гетероциклоалкила, 6-11-членного спирогетероциклоалкила, 6-11-членного мостикового гетероциклоалкила, бензольного кольца, бензо- $C_{4-6}$ карбоцикла, бензо-4-6-членного гетероцикла, 5-6-членного гетероароматического кольца или 8-10-членного конденсированного гетероароматического кольца, и Sy необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-4}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-4}$ алкила, цианозамещенного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила

или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

$R^5$  выбран из -Z-C<sub>6-12</sub>карбоцикла или -Z-5-12-членного гетероцикла, и  $R^5$  необязательно дополнительно замещен 0-4  $R^{5a}$ ;

каждый  $R^{5a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, -C<sub>1-2</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -C<sub>1-2</sub>алкилен-3-6-членного гетероцикла, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла, где алкил, алкилен, алкинил, алкокси, циклоалкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1-4</sub>алкила, -C(=O)N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, галогензамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

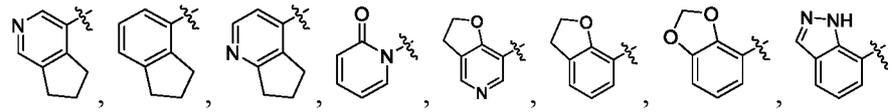
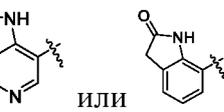
определения остальных заместителей являются такими же, как и для первого решения настоящего изобретения.

[8] Третий вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, показанное в общей формуле (Ia) выше, или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл, где

каждый из  $R^1$  и  $R^9$  независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила или этила;

$R^8$  выбран из F, Cl, Br, I, CN, метила, этила, этинила, метокси или этокси;

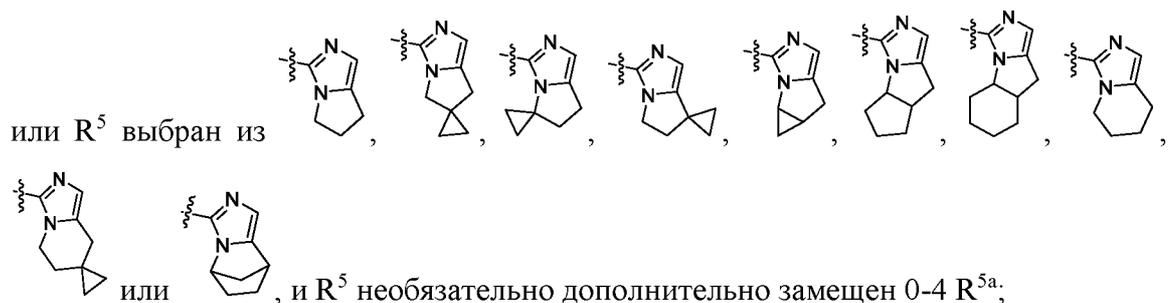
$R^2$  выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиррола, пиазола, имидазола, фурана, тиофена, тиазола или оксазола, где фенил, пиридин, пиримидин, пиррол, пиазол, имидазол, фуран, тиофен, тиазол или оксазол необязательно дополнительно замещены 0-4  $R^{2a}$ ;

или  $R^2$  выбран из  ,  , и  $R^2$  необязательно дополнительно замещен 0-4  $R^{2a}$ ;



4алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

R<sup>5</sup> выбран из бензольного кольца, пиразола, пиррола, имидазола, триазола, пиридина, пиримидина, пиазина или пиридазина, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

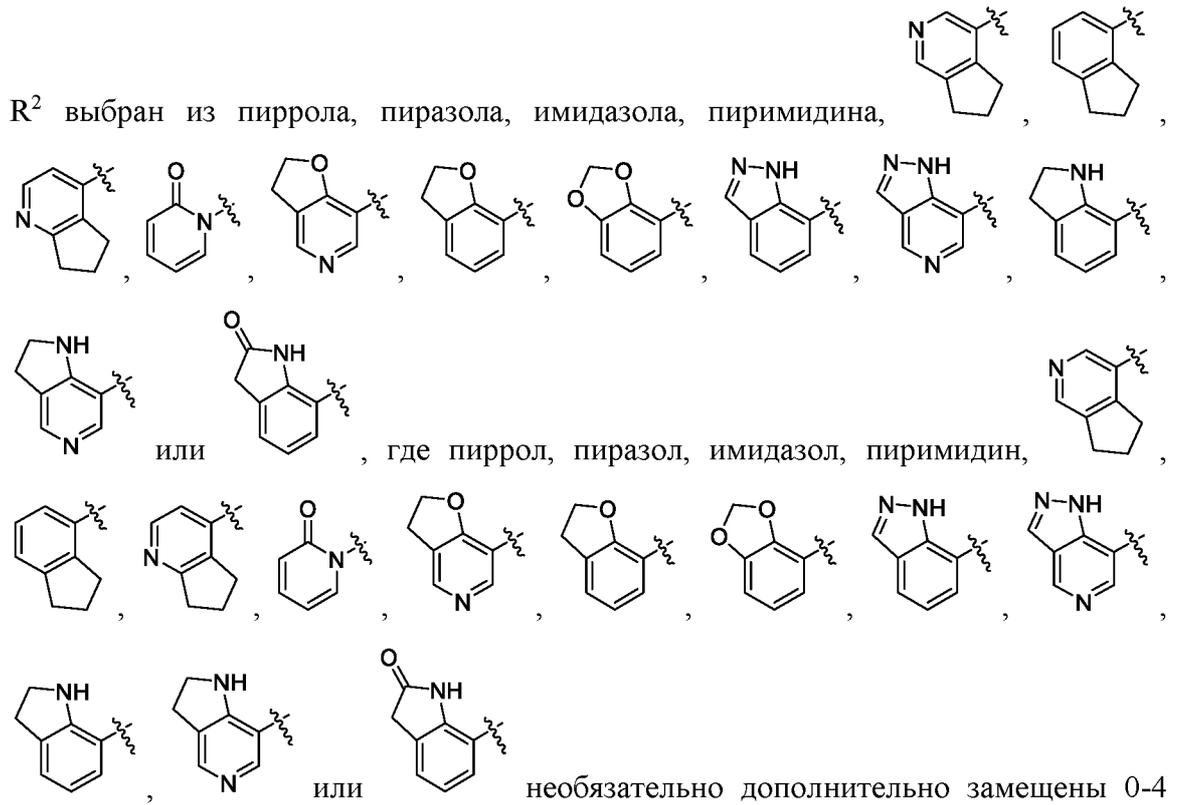


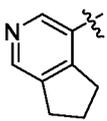
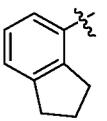
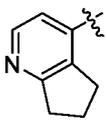
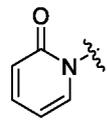
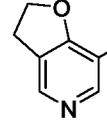
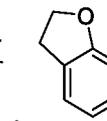
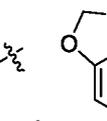
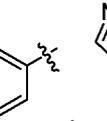
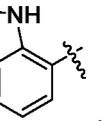
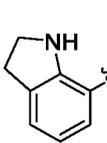
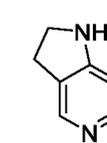
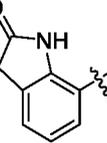
каждый R<sup>5a</sup> независимо выбран из F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, пропаргила, бутаргила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, азацклопентила, азацклогексила, -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -CH<sub>2</sub>-азацклопентила или -CH<sub>2</sub>-азацклогексила, где метил, этил, пропил, изопропил, пропаргил, бутаргил, метокси, этокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, оксациклопентил, оксациклогексил, азетидинил, азацклопентил или азацклогексил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или галогензамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила; определения остальных заместителей являются такими же, как и в первом или втором решении настоящего изобретения.

[9] Четвертый вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, показанное в общей формуле (Ia) выше, или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл, где

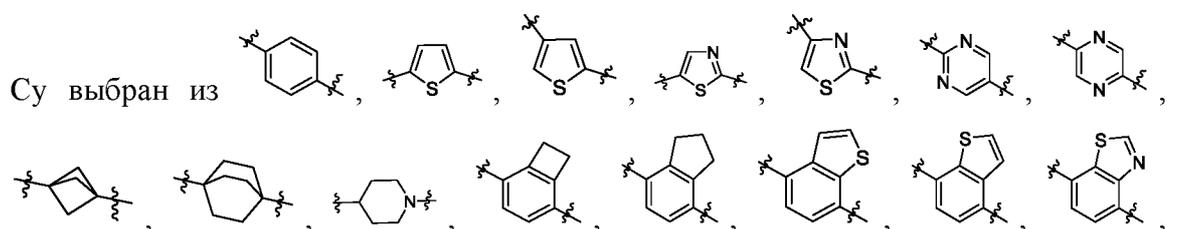
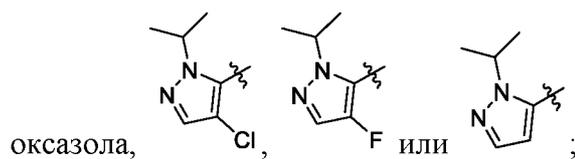
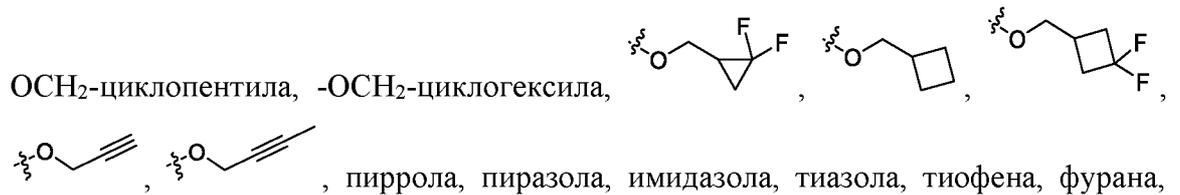
R<sup>1</sup> и R<sup>9</sup> представляют собой H;

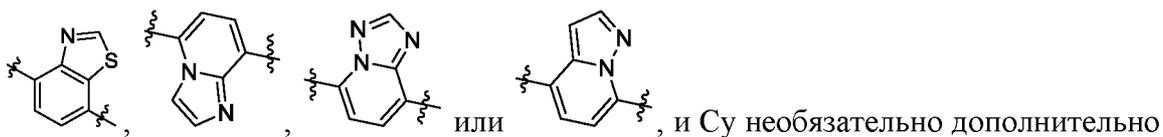
R<sup>8</sup> выбран из F, Cl, Br, CN, метила, этинила или метокси;



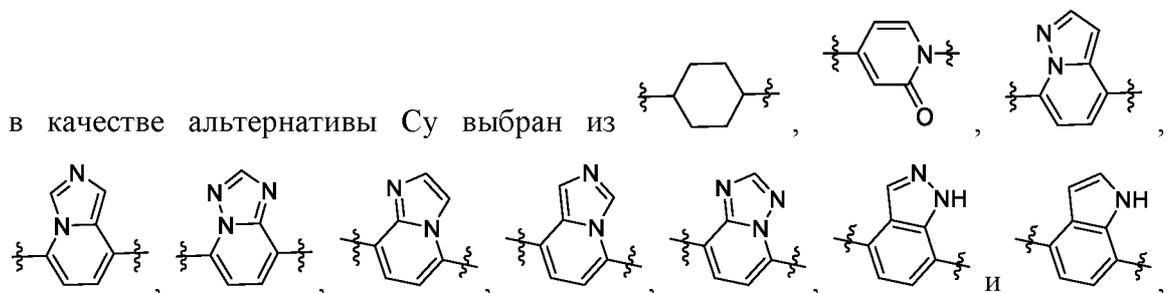
где пиррол, пиразол, имидазол, пиримидин, ,  
, , , , , , , ,  
, , , , , , ,

обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, -SO<sub>2</sub>-метила, -SO<sub>2</sub>-этила, -SO<sub>2</sub>-пропила, -SO<sub>2</sub>-изопропила, -SO<sub>2</sub>-циклопропила, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, -OCD<sub>3</sub>, метилтио, этилтио, пропилтио, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, азациклогексила, пиперазина, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, морфолина, -О-азетидинила, -О-азациклопентила, -О-азациклогексила, -О-оксетанила, -О-оксациклопентила, -О-оксациклогексила, -OCH<sub>2</sub>-фенила, -OCH<sub>2</sub>-циклопропила, -OCH<sub>2</sub>-циклобутила, -



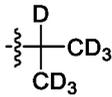


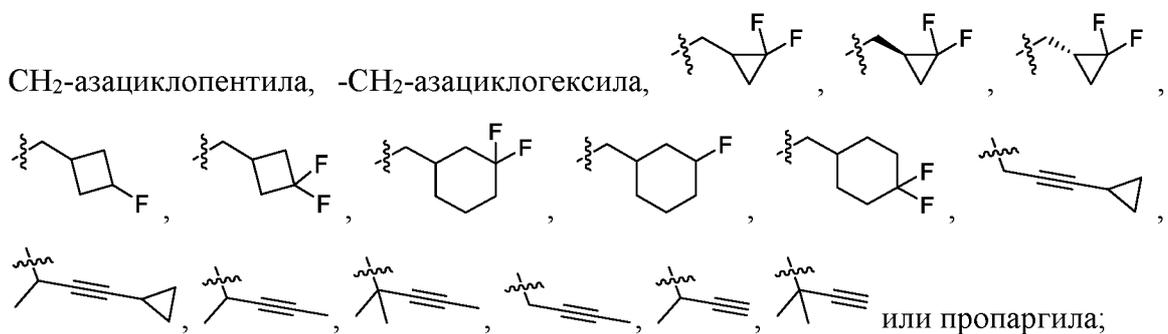
и Су необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси или циклопропила;

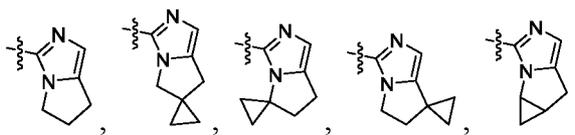
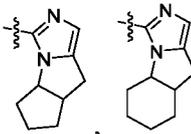
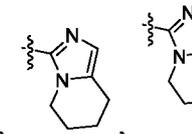
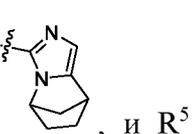


и Су необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси или циклопропила;

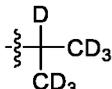
R<sup>5</sup> выбран из пиррола, пиразола или имидазола, и пиррол, пиразол или имидазол необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-

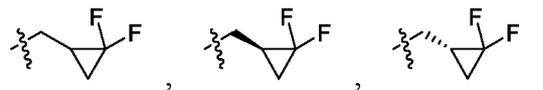
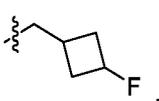
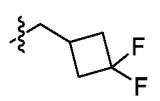
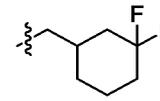
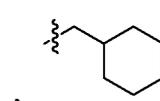
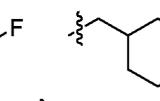
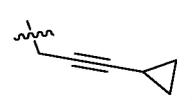
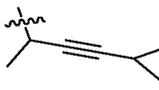
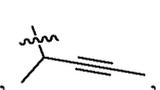
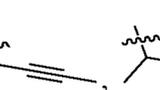
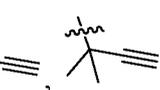
метилазетидинила, азацклопентила, азацклогексила, , -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -



в качестве альтернативы R<sup>5</sup> выбран из , ,  или , и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно

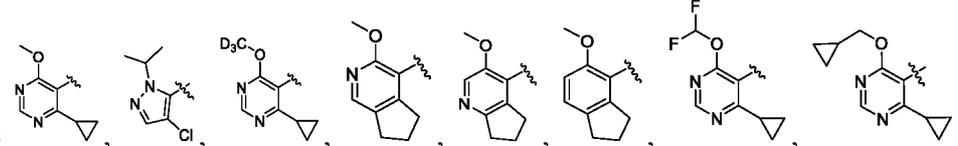
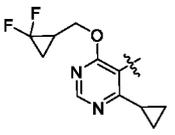
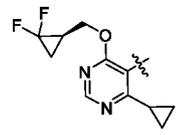
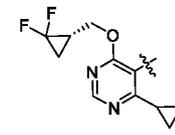
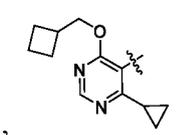
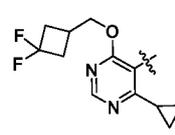
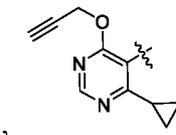
замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-метилазетидинила,

азациклопентила, азациклогексила, , -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -CH<sub>2</sub>-

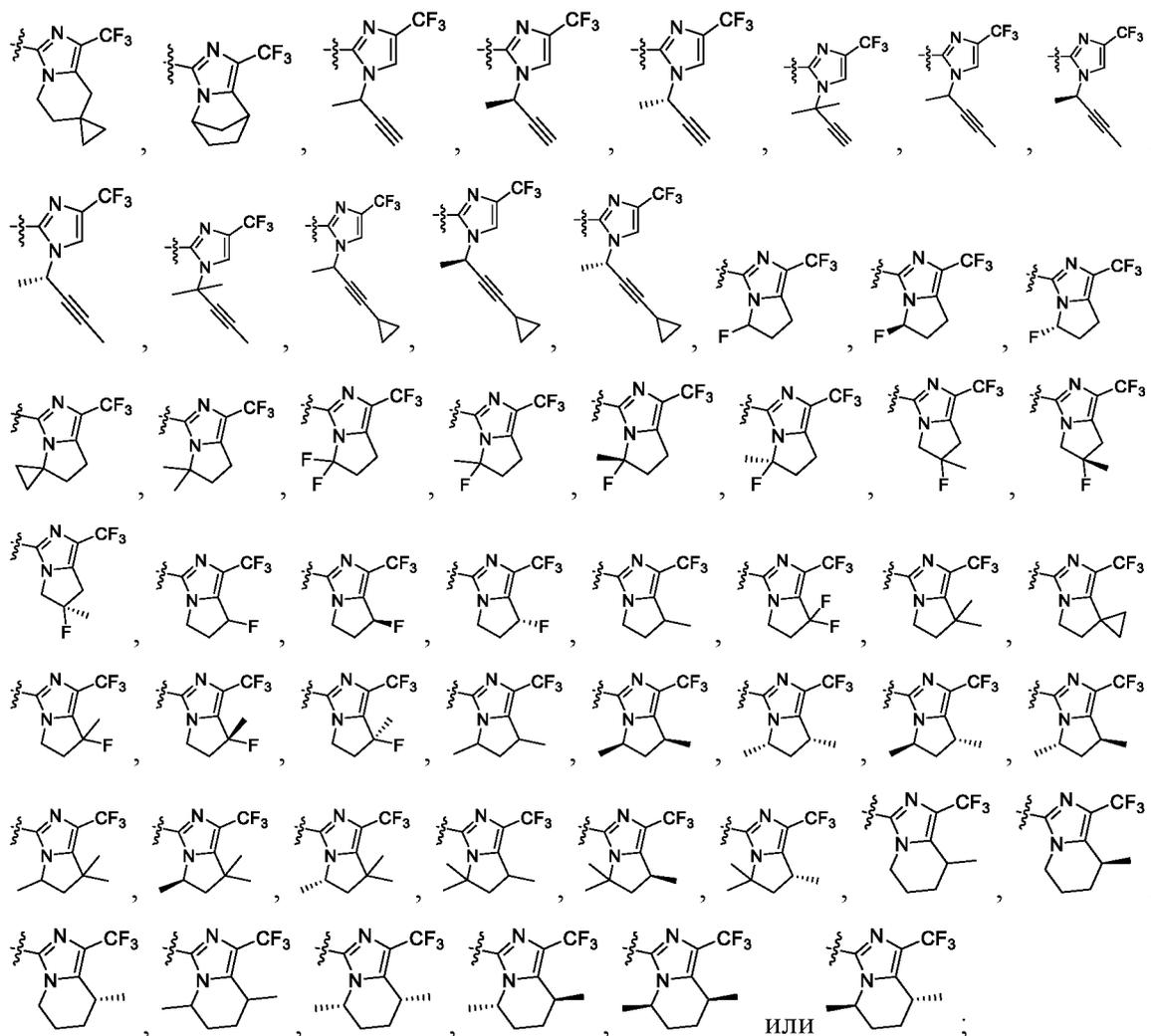
азациклопентила, -CH<sub>2</sub>-азациклогексила, , , , , , , , , , , ,  или пропаргила;

определения остальных заместителей являются такими же, как и в первом, втором или третьем решении настоящего изобретения.

[10] Пятый вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение, показанное в общей формуле (Ia) выше, или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл, где

R<sup>2</sup> выбран из , , , , , , 



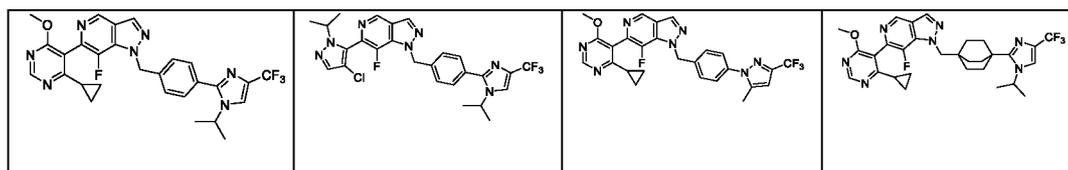


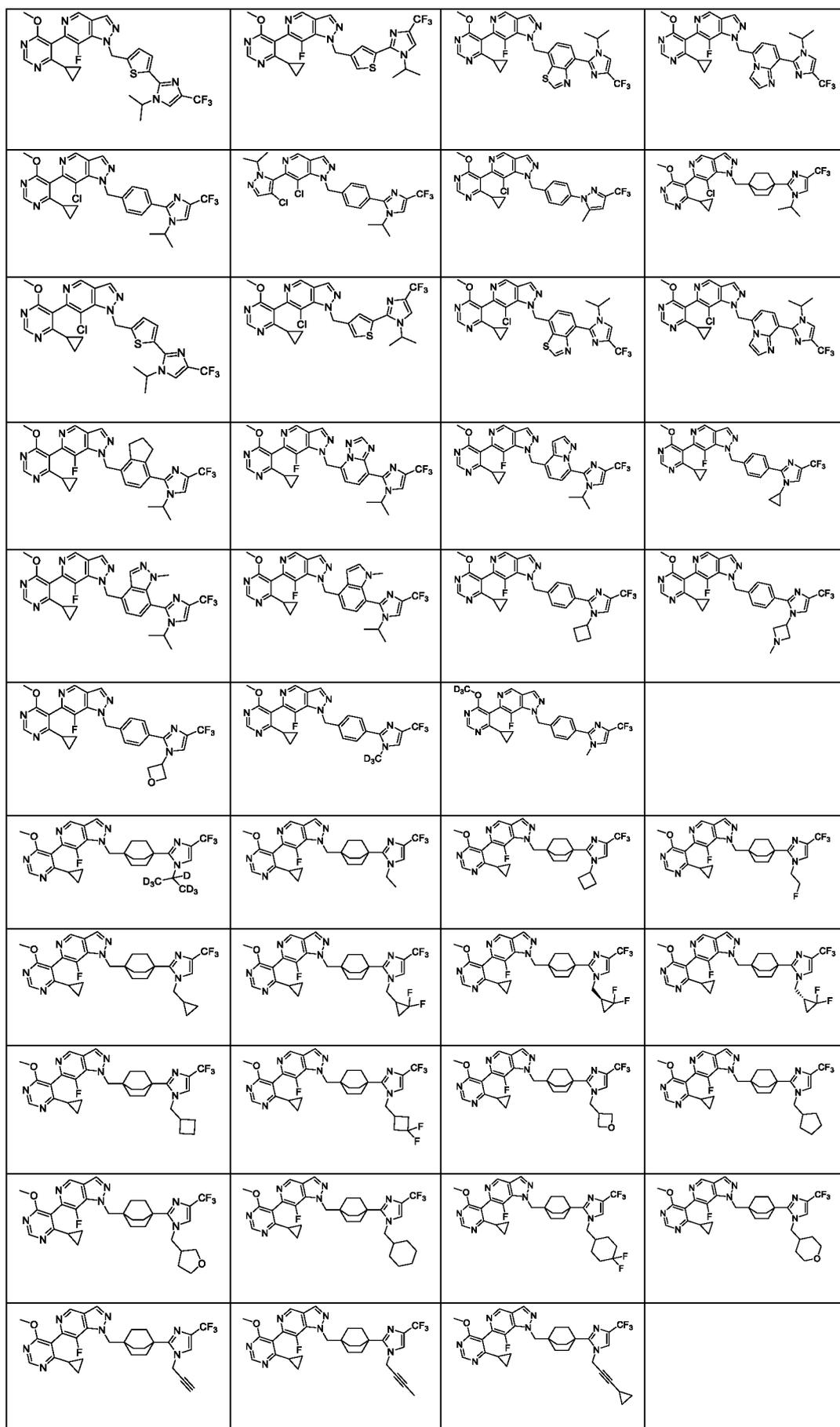
$R^8$  выбран из F или Cl;

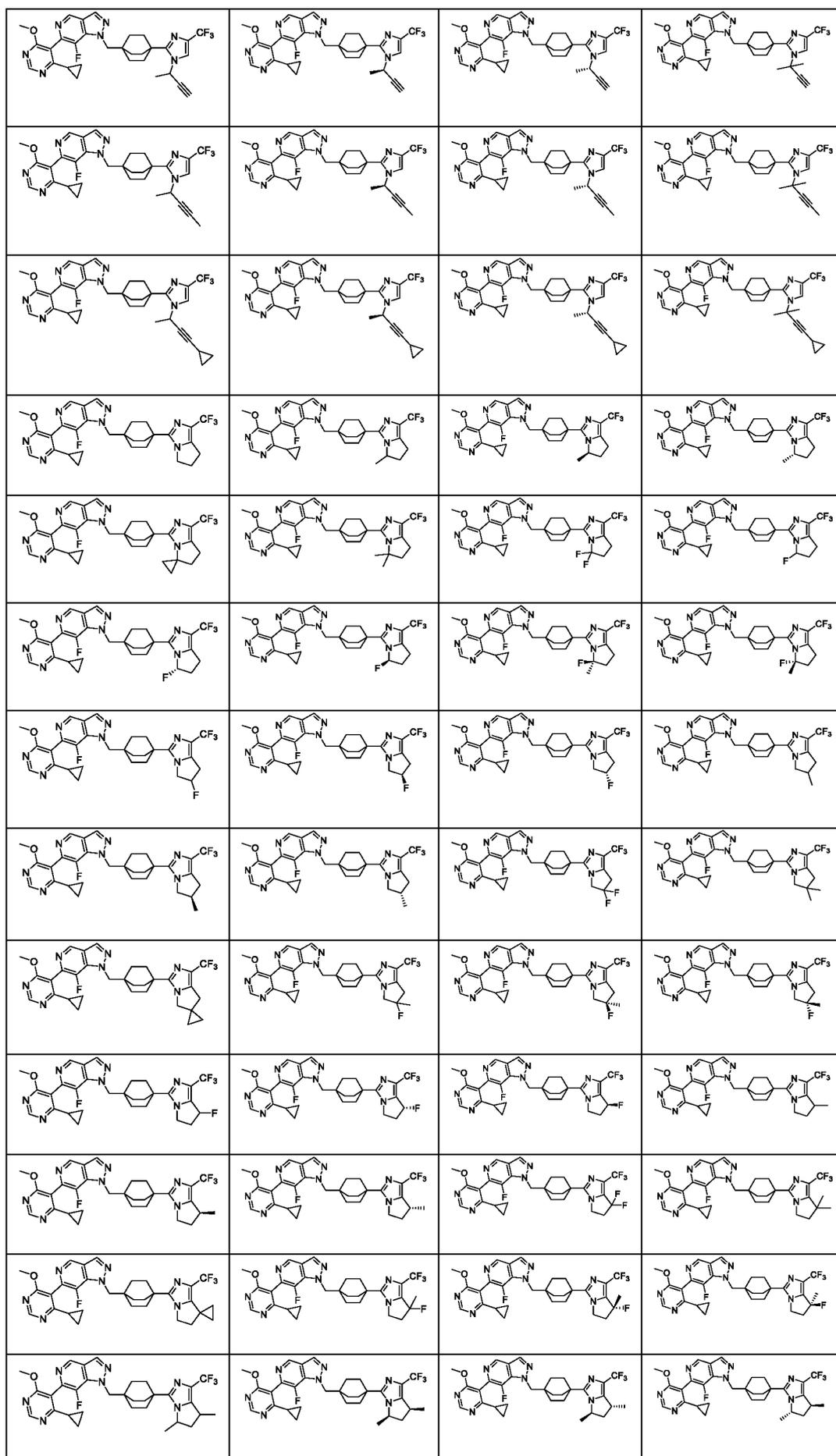
определения остальных заместителей являются такими же, как и в первом, втором, третьем или четвертом решении настоящего изобретения.

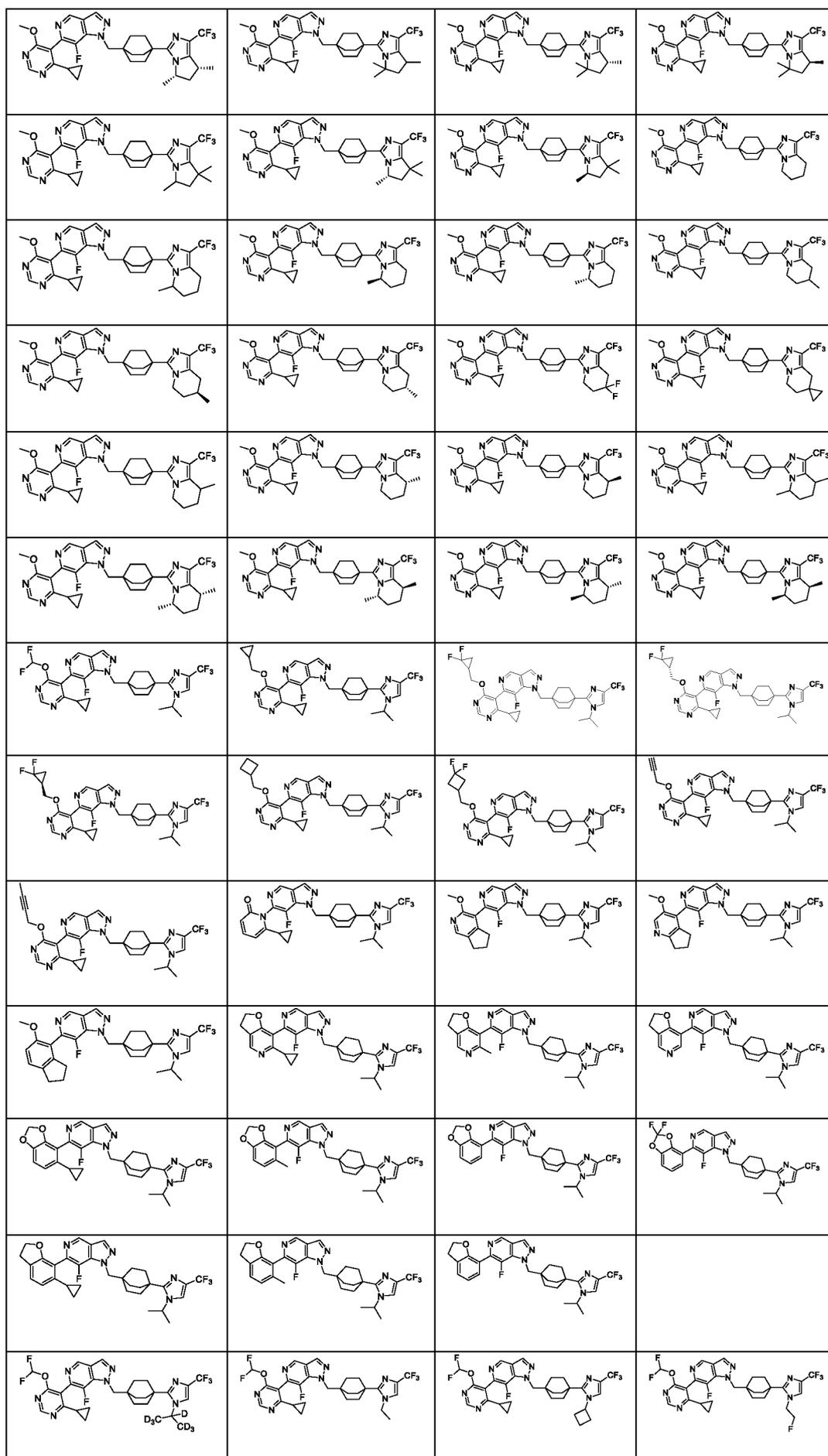
- [11] Настоящее изобретение относится к следующему соединению или его стереоизомеру, таутомеру, дейтерированному веществу на его основе, его сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или эвтектическому кристаллу, где соединение выбрано из одной из структур, показанных в таблице E.

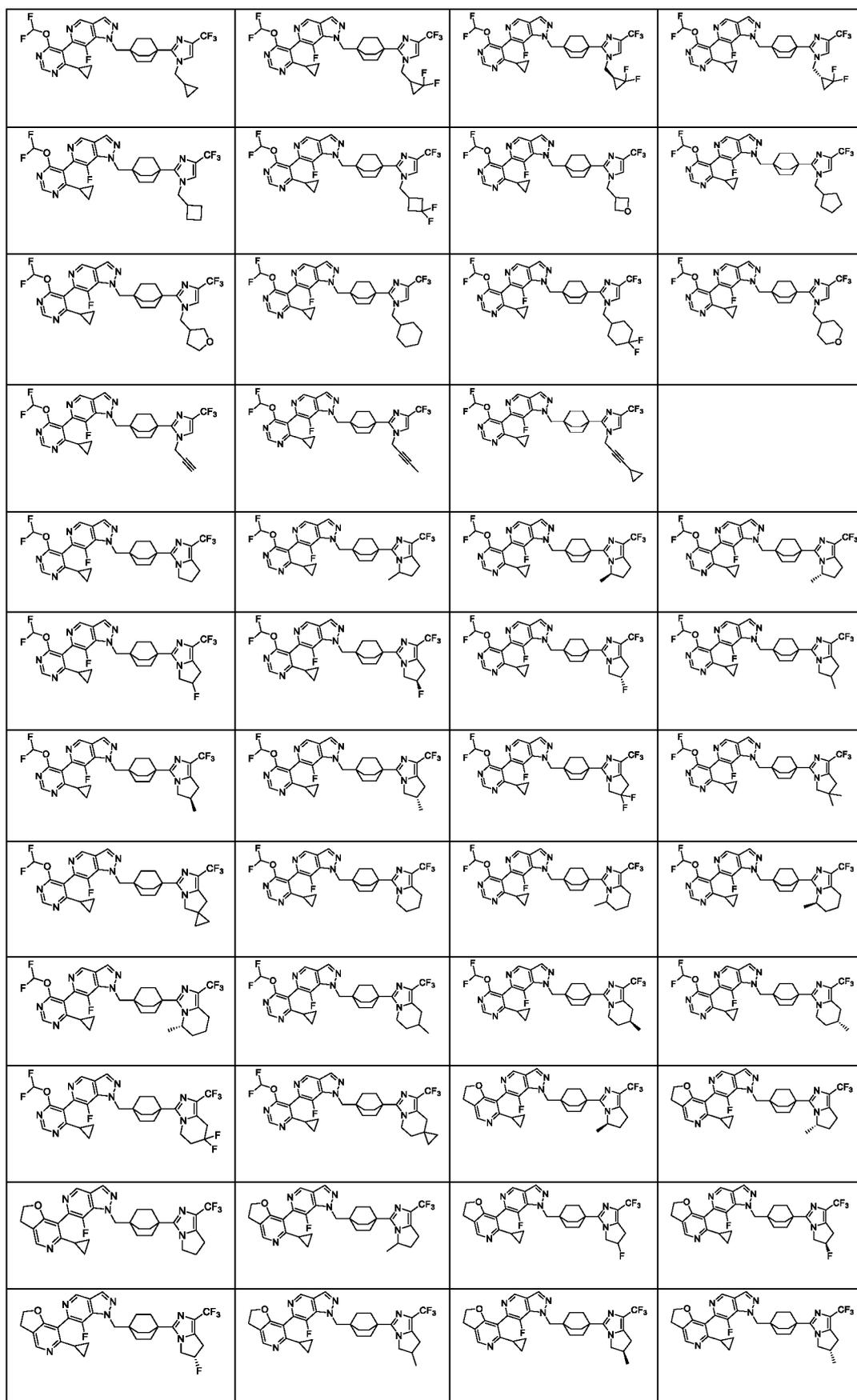
Таблица E

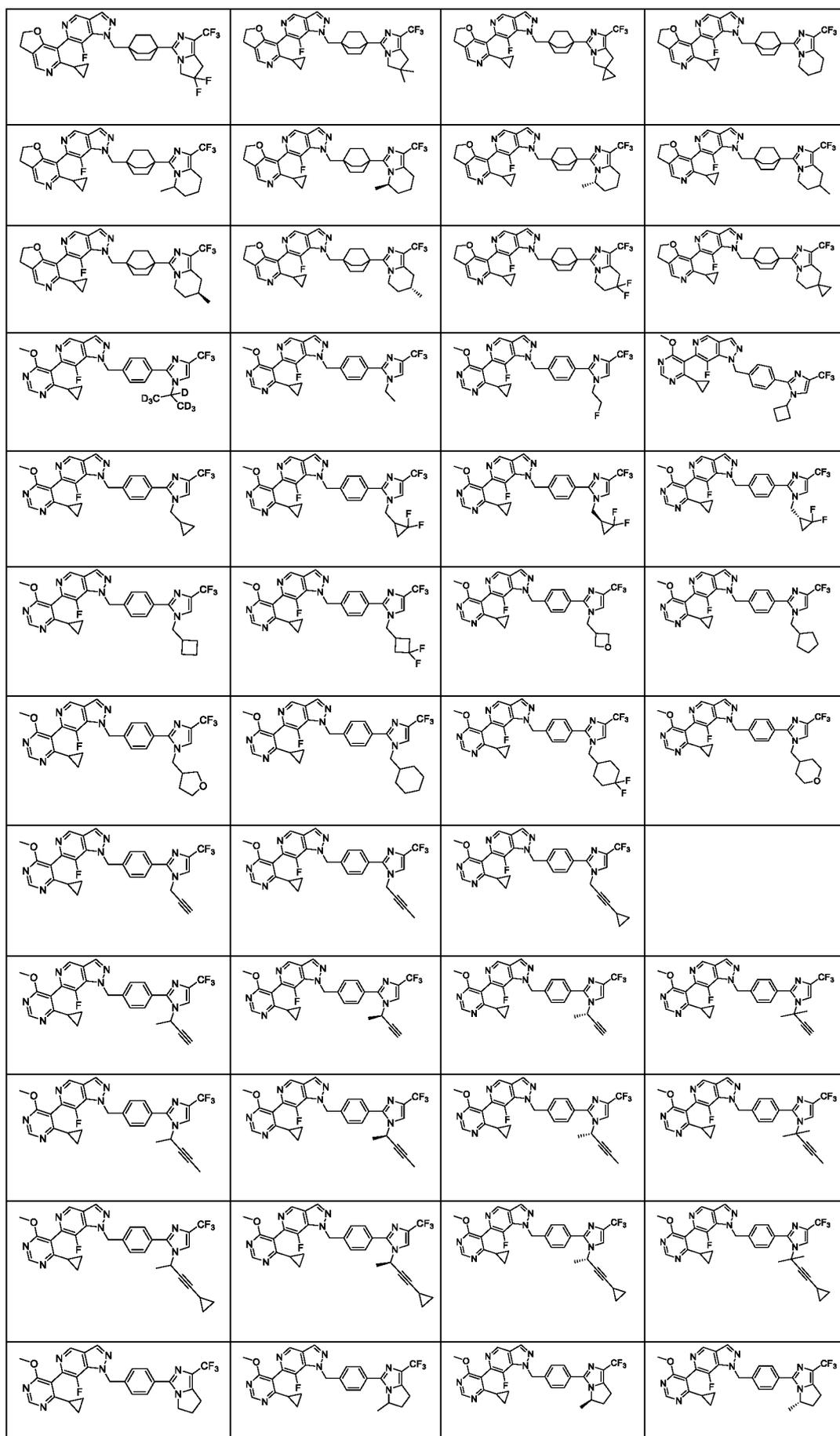


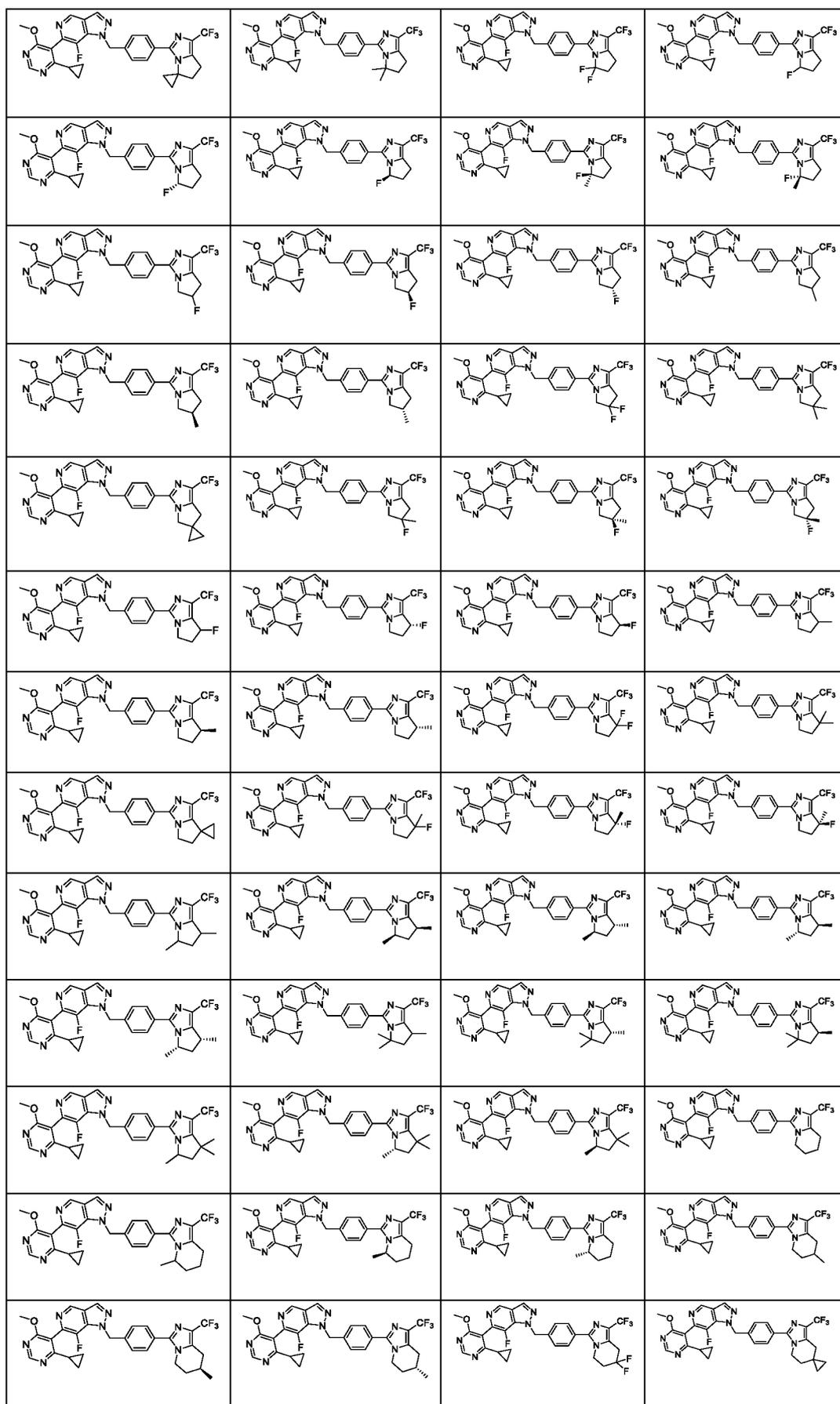


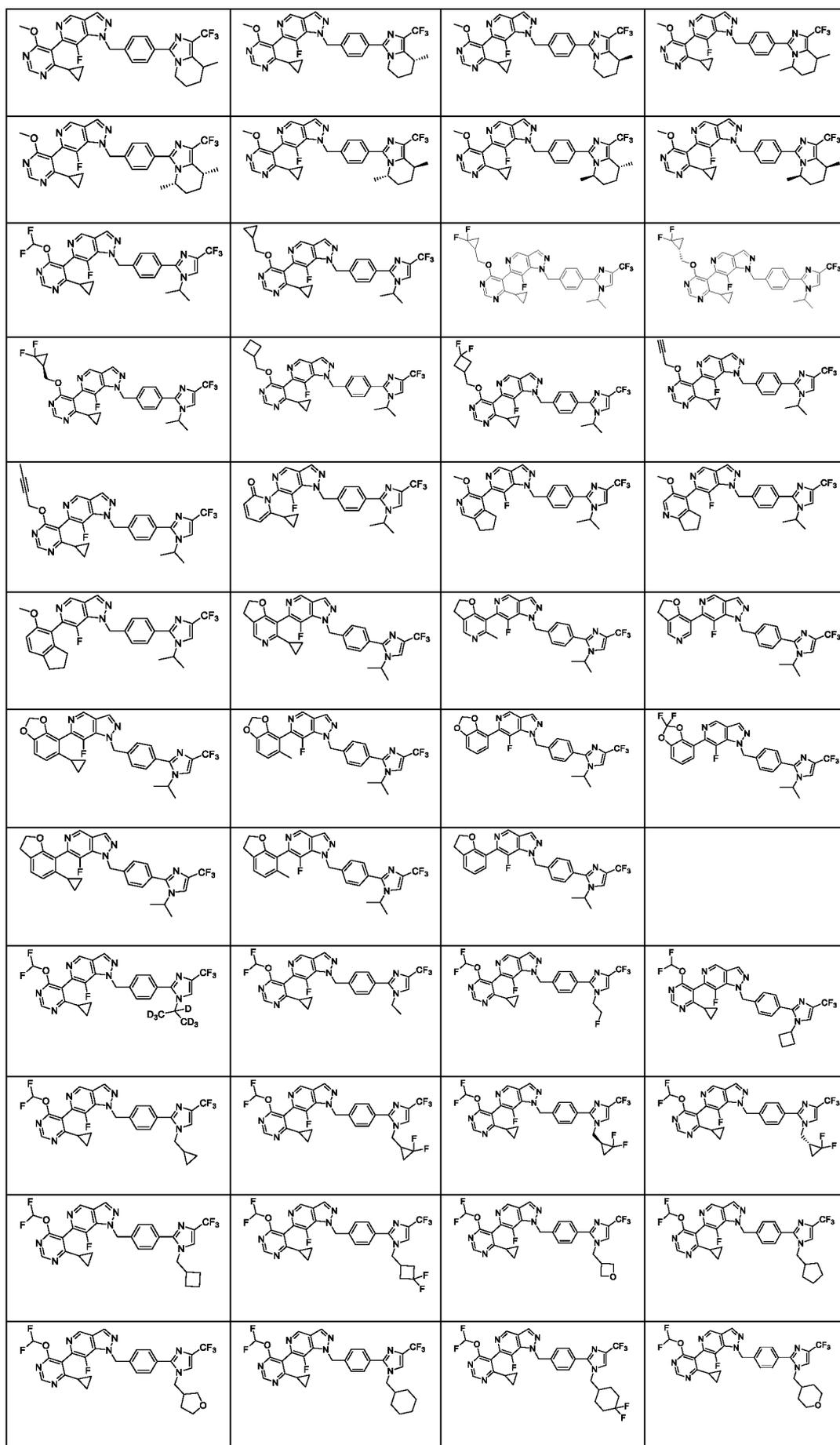


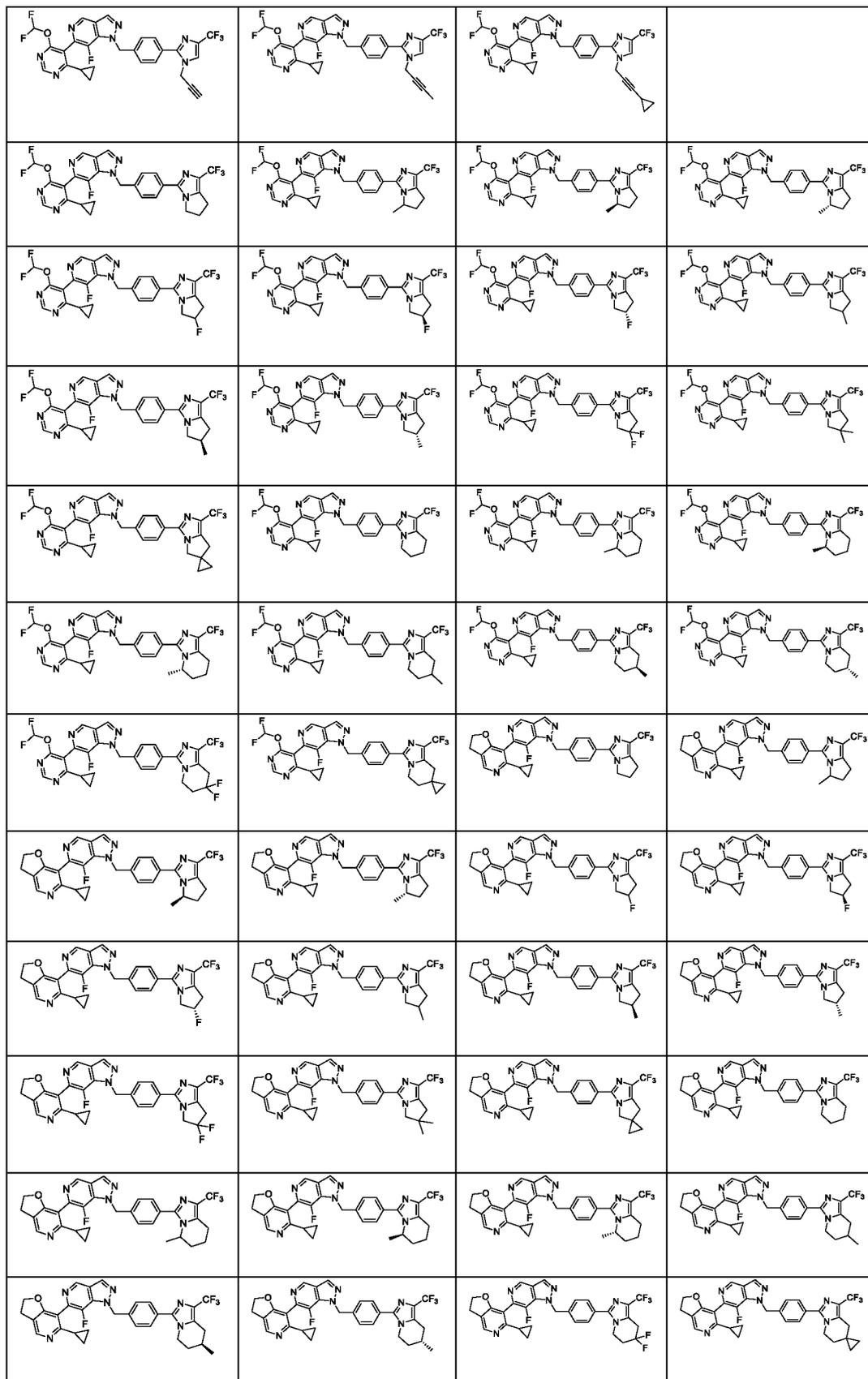












[12] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или его стереоизмер, таутомер, дейтерированное

вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

- [13] Настоящее изобретение относится к применению соединения или его стереоизомера, таутомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла согласно настоящему изобретению в получении лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с активностью или экспрессией USP1, предпочтительно в получении лекарственного препарата для лечения опухолевого заболевания.
- [14] Настоящее изобретение относится к применению любого из вышеуказанных соединений или их стереоизомеров, дейтерированных веществ на их основе, их сольватов, пролекарств на их основе, их метаболитов, фармацевтически приемлемых солей или эвтектических кристаллов или вышеуказанной фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или экспрессией USP1, причем заболевание предпочтительно выбрано из опухолей.
- [15] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или фармацевтическому препарату, содержащим терапевтически эффективное количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стандартной формы препарата (количество активного лекарственного средства в стандартном препарате также называется "спецификация препарата").
- [16] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее, упомянутое в настоящем изобретении, включает человека.

[17] Термин “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” в настоящей заявке относится к достаточному количеству соединения, раскрытого в настоящей заявке, которое вводят для облегчения, в некоторой степени, одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению (например, заболевания, связанного с активностью или экспрессией USP1, такого как опухоль). В некоторых вариантах осуществления результат представляет собой уменьшение и/или ремиссию признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое необходимое изменение в биологической системе. Например, “эффективное количество” в отношении терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящей заявке, которое требуется для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Примеры терапевтически эффективных количеств включают без ограничения 1-1500 мг, 1-1400 мг, 1-1200 мг, 1-600 мг, 2-600 мг, 3-600 мг, 4-600 мг, 5-600 мг, 6-600 мг, 10-600 мг, 20-600 мг, 25-600 мг, 30-600 мг, 40-600 мг, 50-600 мг, 60-600 мг, 70-600 мг, 75-600 мг, 80-600 мг, 90-600 мг, 100-600 мг, 200-600 мг, 1-500 мг, 2-500 мг, 3-500 мг, 4-500 мг, 5-500 мг, 6-500 мг, 10-500 мг, 20-500 мг, 25-500 мг, 30-500 мг, 40-500 мг, 50-500 мг, 60-500 мг, 70-500 мг, 75-500 мг, 80-500 мг, 90-500 мг, 100-500 мг, 125-500 мг, 150-500 мг, 200-500 мг, 250-500 мг, 300-500 мг, 400-500 мг, 5-400 мг, 10-400 мг, 20-400 мг, 25-400 мг, 30-400 мг, 40-400 мг, 50-400 мг, 60-400 мг, 70-400 мг, 75-400 мг, 80-400 мг, 90-400 мг, 100-400 мг, 125-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-400 мг, 1-300 мг, 2-300 мг, 5-300 мг, 10-300 мг, 20-300 мг, 25-300 мг, 30-300 мг, 40-300 мг, 50-300 мг, 60-300 мг, 70-300 мг, 75-300 мг, 80-300 мг, 90-300 мг, 100-300 мг, 125-300 мг, 150-300 мг, 200-300 мг, 250-300 мг, 1-200 мг, 2-200 мг, 5-200 мг, 10-200 мг, 20-200 мг, 25-200 мг, 30-200 мг, 40-200 мг, 50-200 мг, 60-200 мг, 70-200 мг, 75-200 мг, 80-200 мг, 90-200 мг, 100-200 мг, 125-200 мг, 150-200 мг, 100-1000 мг, 200-1000 мг, 400-1000 мг, 100-800 мг, 200-800 мг и 400-800 мг.

[18] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл согласно настоящему изобретению в количестве, включающем без ограничения 1-1500 мг, 1-1400 мг, 1-1200 мг, 1-600 мг, 20-400 мг, 25-200 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг,

40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 480 мг и 500 мг.

[19] В настоящем документе представлен способ лечения заболевания у млекопитающего, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла согласно настоящему изобретению, причем терапевтически эффективное количество предпочтительно составляет 1-1500 мг, а заболевание предпочтительно представляет собой опухоли.

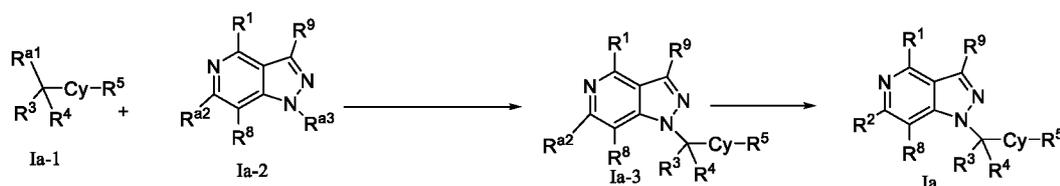
[20] В настоящем документе представлен способ лечения заболевания у млекопитающего, включающий введение субъекту соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла согласно настоящему изобретению в качестве лекарственного средства в суточной дозе 1-1500 мг/сутки, причем суточная доза может представлять собой однократную дозу или разделенные дозы. В некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10-1500 мг/сутки, 10-800 мг/сутки, 25-800 мг/сутки, 50-800 мг/сутки, 100-800 мг/сутки, 200-800 мг/сутки, 25-400 мг/сутки, 50-400 мг/сутки, 100-400 мг/сутки и 200-400 мг/сутки, и в некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10 мг/сутки, 20 мг/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 200 мг/сутки, 400 мг/сутки, 600 мг/сутки, 800 мг/сутки, 1000 мг/сутки и 1200 мг/сутки.

[21] Настоящее изобретение относится к набору, который может содержать композицию в виде однократной дозы или в виде множества доз. Набор содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл согласно настоящему изобретению, причем количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла согласно настоящему изобретению

является таким же, как их количество в вышеуказанной фармацевтической композиции.

[22] В настоящем изобретении количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла согласно настоящему изобретению рассчитывают в виде свободного основания в каждом случае.

[23] Способ синтеза I



$R^{a1}$  выбран из галогена или OH;

$R^{a2}$  выбран из галогена, предпочтительно из Br или Cl;

$R^{a3}$  выбран из защитной группы для аминогруппы или H;

определения остальных групп являются такими же, как в описании;

соединение, показанное в общей формуле (Ia-1), и соединение, показанное в общей формуле (Ia-2), подвергают реакции замещения с получением соединения, показанного в общей формуле (Ia-3), или соединение, показанное в общей формуле (Ia-3), получают путем удаления защитной группы для аминогруппы из соединения, показанного в общей формуле (Ia-2), а затем осуществления реакции замещения путем введения его в реакцию с соединением, показанным в общей формуле (Ia-1);

соединение, показанное в общей формуле (Ia-3), подвергают реакции сочетания с получением соединения, показанного в общей формуле (Ia).

[24] Если не указано иное, то термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют приведенные значения.

[25] Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или F, Cl, Br, I, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и атомы углерода, водорода, кислорода, серы или азота, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород), тритий

(Т, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , изотопы серы включают  $^{32}\text{S}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$  и  $^{36}\text{S}$ , изотопы азота включают  $^{14}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , изотопы фтора включают  $^{17}\text{F}$  и  $^{19}\text{F}$ , изотопы хлора включают  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{37}\text{Cl}$ , и изотопы брома включают  $^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}$ .

[26] “Галоген” относится к F, Cl, Br или I.

[27] “Галогензамещенный” относится к замещению с помощью F, Cl, Br или I, включая без ограничения замещение 1-10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, или замещение 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, или замещение 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I. “Галогензамещенный” упоминается просто как “галоген”.

[28] “Алкил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, в том числе без ограничения алкильной группе из 1-20 атомов углерода, алкильной группе из 1-8 атомов углерода, алкильной группе из 1-6 атомов углерода или алкильной группе из 1-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры. Определение “алкила” в данном документе соответствует данному определению. Алкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[29] “Алкилен” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной двухвалентной насыщенной гидрокарбильной группе, в том числе -  $(\text{CH}_2)_v$ - ( $v$  представляет собой целое число от 1 до 10), и примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. д.

[30] “Циклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной карбоциклической гидрокарбильной группе, обычно содержащей 3-10 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. д. “Циклоалкил” в данном документе определен выше. Циклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[31] “Гетероциклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной содержащей гетероатом циклической гидрокарбильной группе, содержащей без ограничения 3-10 атомов, 3-8 атомов или 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S. N и S, избирательно замещенные в гетероциклоалкильном кольце, могут быть окислены до различных степеней

окисления. Гетероциклоалкил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклоалкил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклоалкил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацicloпропил, оксациклобутил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидро-2*H*-пиранил, диоксоланил, диоксанил, пирролидил, пиперидил, имидазолидинил, оксазолидинил, оксазинанил, морфолинил, гексагидропиримидил или пиперазинил. Гетероциклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

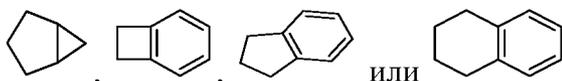
[32] “Алкенил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродных двойных связей, при этом основная цепь содержит без ограничения 2-10, 2-6 или 2-4 атома углерода. Примеры алкенила включают без ограничения винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д. Определение “алкенила” в данном документе соответствует данному определению. Алкенил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[33] “Алкинил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной одновалентной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи, при этом основная цепь содержит от 2 до 10 атомов углерода, в том числе без ограничения основная цепь содержит от 2 до 6 атомов углерода, или основная цепь содержит от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-1-бутинил, 2-метил-1-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-метил-1-пентинил, 2-метил-1-пентинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 1-октинил, 3-октинил, 1-нонинил, 3-нонинил, 1-

децинил, 4-децинил и т. д. Алкинил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[34] “Алкокси” относится к замещенной или незамещенной -О-алкильной группе. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси и циклобутокси.

[35] “Карбоциклил” или “карбоцикл” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой 3–8-членное моноциклическое кольцо, 4–12-членное бициклическое кольцо или 10–15-членную трициклическую кольцевую систему. Карбоциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо необязательно представляет собой моноциклическое кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, 1-циклопентил-1-енил, 1-циклопентил-2-енил, 1-циклопентил-3-енил, циклогексил, 1-циклогексил-2-енил, 1-циклогексил-3-енил, циклогексенил, бензольное кольцо, нафталиновое кольцо,

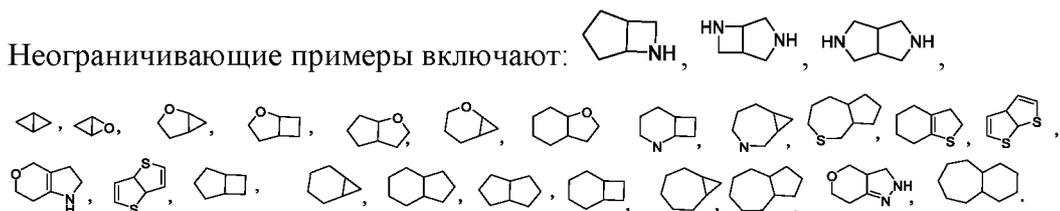


или . “Карбоциклил” или “карбоцикл” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[36] “Гетероциклил” или “гетероцикл” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой 3-8-членное моноциклическое кольцо, 4-12-членное бициклическое кольцо или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему и содержит один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и избирательно замещенные N и S в гетероциклильном кольце могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азициклопропил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-

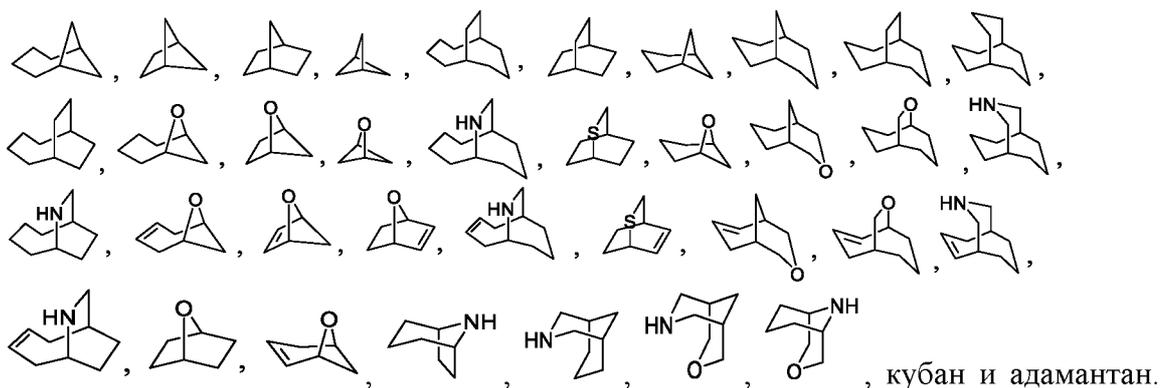


общую смежную пару атомов с другими кольцами в системе, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0-5 гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)<sub>n</sub> или O, где n равняется 0, 1 или 2). Количество атомов в кольце в конденсированной кольцевой системе составляет без ограничения 5-20, 5-14, 5-12 или 5-10.



“Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

- [39] “Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к замещенной или незамещенной полициклической группе, содержащей любые два атома, которые не соединены непосредственно, и которая может содержать 0 или больше двойных связей. Любое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0-5 групп, выбранных из гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)<sub>n</sub> или O, где n равняется 0, 1 или 2). Количество атомов в кольце составляет без ограничения 5-20, 5-14, 5-12 или 5-10. Неограничивающие примеры включают



“Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

- [40] “Карбоспирокольцо”, “спирокольцевой карбоцикл”, “спирокарбоцикл” или “карбоспирокольцевая группа” относятся к “спирокольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение

“карбоспирокольца”, “спирокольцевого карбоциклила”, “спирокарбоциклила” или “карбоспирокольцевой группы” в данном документе соответствует таковому спирокольцу.

[41] “Карбоконденсированное кольцо”, “карбоциклил с конденсированным кольцом”, “конденсированный карбоциклил” или “карбоконденсированная кольцевая группа” относятся к “конденсированному кольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоконденсированного кольца”, “конденсированного кольцевого карбоциклила”, “конденсированного карбоциклила” или “карбоконденсированной кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому конденсированного кольца.

[42] “Карбокольцо с мостиковой связью”, “кольцевой карбоциклил с мостиковой связью”, “карбоциклил с мостиковой связью” или “карбокольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбокольца с мостиковой связью”, “кольцевого карбоциклила с мостиковой связью”, “карбоциклила с мостиковой связью” или “карбокольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствуют таковому кольца с мостиковой связью.

[43] “Моногетероциклическое кольцо”, “моноциклический гетероциклил” или “моногетероциклическая кольцевая группа” относятся к “гетероциклилу” или “гетероциклу” с моноциклической системой. Определение “гетероциклила”, “моноциклического гетероциклила” или “моногетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому гетероцикла.

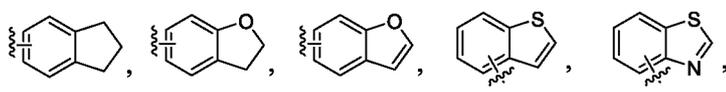
[44] “Конденсированное гетероциклическое кольцо”, “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа”, “гетероциклил с конденсированным кольцом” или “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа” относятся к “конденсированному кольцу”, содержащему гетероатом. Определение “конденсированное гетероциклическое кольцо”, “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа”, “гетероциклил с конденсированным кольцом” или “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа” в данном документе соответствует таковому конденсированного кольца.

[45] “Спирогетероциклическое кольцо”, “спирогетероциклическая кольцевая группа”, “спирокольцевой гетероциклил” или “спирогетероциклическая кольцевая группа” относятся к “спирокольцу”, содержащему гетероатом. Определение “спирогетероциклического кольца”, “спирогетероциклической кольцевой группы”,

“спирокольцевого гетероциклила” или “спирогетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому спирокольца.

[46] “Гетероциклическое кольцо с мостиковой связью”, “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью”, “кольцевой гетероциклил с мостиковой связью” или “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью”, содержащему гетероатом. Определение “гетероциклического кольца с мостиковой связью”, “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью”, “кольцевого гетероциклила с мостиковой связью” или “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствует таковому кольца с мостиковой связью.

[47] “Арил” или “ароматическое кольцо” относятся к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе с моноциклическим кольцом или конденсированным кольцом, где количество атомов в кольце в ароматическом кольце составляет без ограничения 6-18, 6-12 или 6-10 атомов углерода. Арильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо. Неограничивающие примеры включают бензолное кольцо, нафталиновое кольцо или



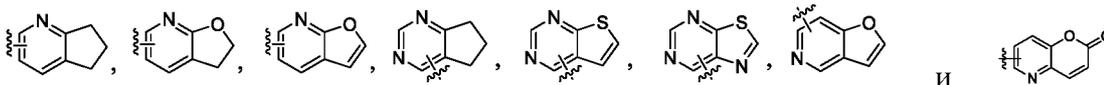
, и “арил” или “ароматическое кольцо” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на арильном кольце.

[48] “Гетероарил” или “гетероароматическое кольцо” относится к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе, содержащей 1-5 гетероатомов, или группам, содержащим гетероатомы (в том числе без ограничения N, O или S(=O)<sub>n</sub>, где n равняется 0, 1 или 2), где количество атомов в кольце в гетероароматическом кольце составляет без ограничения 5-15, 5-10 или 5-6. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пиридил, фурил, тиенил, пиридил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, бензопиразол, бензоимидазол, бензопиридин, пирролопиридин и т. д. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо.

Неограничивающие

примеры

включают



Определение “гетероарила” в данном документе соответствует данному определению. Гетероарил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на гетероарильном кольце.

[49] “Замещение” или “замещенный” относится к замещению 1 или несколькими (включая без ограничения 2, 3, 4 или 5) заместителями, включая без ограничения H, F, Cl, Br, I, алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, меркаптан, гидроксил, нитро, меркапто, amino, циано, изоциано, арил, гетероарил, гетероциклил, кольцевую группу с мостиковой связью, спирокольцевую группу, конденсированную кольцевую группу, гидроксилалкил, =O, карбонил, альдегид, карбоновую кислоту, карбоксилат,  $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ ,  $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ ,  $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ ,  $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ ,  $-(CH_2)_m$ -алкенил- $R^a$ ,  $OR^d$  или  $-(CH_2)_m$ -алкинил- $R^a$  (где  $m$  и  $n$  равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонил, силлил или  $-NR^bR^c$  и т. п., где  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбраны из H, гидроксила, amino, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила или трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы  $R^b$  и  $R^c$  могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил; каждый  $R^a$  или  $R^d$  независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы.

[50] “Содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N” относится к содержащему 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранным из O, S или N.

[51] “Замещенный 0-X заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 ... X заместителями, где X выбран из любого целого числа от 1 до 10. Например, “замещенный 0-4 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями. Например, “замещенный 0-5 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Например, “гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H или F,” означает, что гетероциклическое кольцо

с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H или F.

[52] X-Y-членное кольцо (X выбран из целого числа меньше Y и больше или равного 3, и Y выбран из любого целого числа от 4 до 12) включает X-, X+1-, X+2-, X+3-, X+4-, ..., Y-членные кольца. Кольца включают гетероцикл, карбоцикл, ароматическое кольцо, арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью. Например, “4-7-членное моногетероциклическое кольцо” относится к 4-, 5-, 6- или 7-членному моногетероциклическому кольцу, и “5-10-членное конденсированное гетероциклическое кольцо” относится к 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членному конденсированному гетероциклическому кольцу.

[53] Термины “необязательный” или “необязательно” относятся к тому, что события или обстоятельства, описанные далее, могут произойти, но это не обязательно, и описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, “алкил, необязательно замещенный F” означает, что алкил может быть замещен F, но не обязательно, и описание включает случай, когда алкил замещен F, и случай, когда алкил не замещен F.

[54] Термин “стереоизомер” означает изомер, полученный в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе цис-транс-изомеры, энантиомеры и конформационные изомеры.

[55] Термин “таутомер” относится к изомеру функциональной группы, образованному путем быстрого движения атома в двух положениях в молекуле, как, например, кето-енольная изомеризация и амид-имино изомеризация спиртов.

[56] Термин “спецификация препарата” относится к весу активного лекарственного средства, содержащегося в каждом флаконе, таблетке или другой единице препарата.

[57] Термин “субъект” относится к человеку или другому млекопитающему.

Подробное описание вариантов осуществления

[58] Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно следующими примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

[59] Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг в ЯМР ( $\delta$ ) представлен в

единицах  $10^{-6}$  (ppm). Данные ЯМР определены с помощью Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300; растворитель для определения представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO- $d_6$ ), дейтерированный хлороформ (CDCl<sub>3</sub>) и дейтерированный метанол (CD<sub>3</sub>OD); и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS).

Данные MS определены с использованием Agilent 6120B (ESI) и Agilent 6120B (APCI);

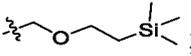
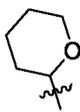
данные HPLC определены с использованием Agilent 1260DAD для жидкостной хроматографии высокого давления (Zorbax SB-C18 100 × 4,6 мм, 3,5 мкм).

Пластины со слоем силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 использовали как пластины с силикагелем для тонкослойной хроматографии, при этом пластины с силикагелем для тонкослойной хроматографии (TLC) соответствуют параметрам от 0,15 мм до 0,20 мм, и параметры при разделении и очистке продукта посредством тонкослойной хроматографии составляют от 0,4 мм до 0,5 мм;

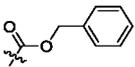
и для колоночной хроматографии, при этом в качестве носителя обычно использовали силикагель Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель размером 200-300 меш.

[60] Известные исходные материалы по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью способов, известных из уровня техники, или в соответствии с ними или же могут быть приобретены у Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd. и других компаний.

[61] Tf: трифторметилсульфонил; Ts: п-толуолсульфонил; TMS: триметилсилил;

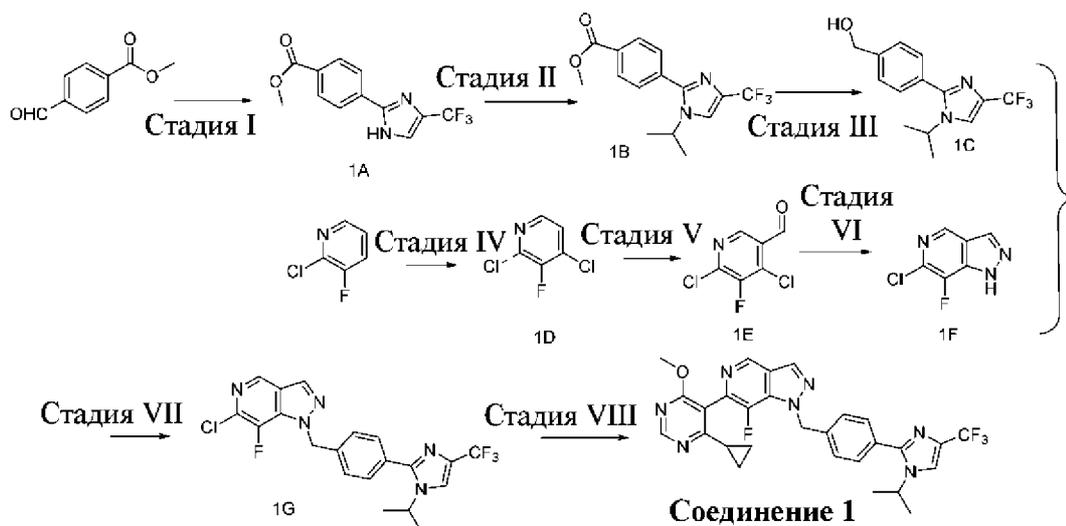
SEM: ; THP: ; Вос: трет-бутоксикарбонил; Ms: ; TBS:

; MTBE: метил-трет-бутиловый эфир; Bn: бензил; DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин; DMAc: N,N-диметилацетамид; DMF: N,N-диметилформамид; DMSO: диметилсульфоксид; DCM: дихлорметан; Cbz:

; LDA: диизопропиламид лития;

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: CAS 95464-05-4; XPhos Pd G2: CAS 1310584-14-5.

### Пример 1.



[62] Стадия I. **Получение соединения 1A**

[63] Ацетат натрия (4,15 г, 50,55 ммоль) добавляли в раствор 1,1-дибром-3,3,3-трифторацетона (12,4 г, 45,95 ммоль) в воде (24 мл), нагревали при 100°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры, добавляли раствор метил-4-формилбензоата (8,3 г, 50,55 ммоль) в метаноле (180 мл) и водный раствор аммиака (44 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, гасили путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) с получением **1A** (8 г, выход: 64,43%).

[64] LCMS, масса/заряд = 271,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[65] Стадия II. **Получение соединения 1B**

[66] **1A** (17 г, 62,91 ммоль) растворяли в 200 мл DMF, добавляли последовательно изопротилйодид (32,08 г, 188,73 ммоль) и карбонат цезия (61,49 г, 188,75 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при 90°C в течение ночи. Продукт реакции охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали путем добавления воды и этилацетата, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/20 - 1/1) с получением **1B** (11,8 г, выход: 60%).

- [67] LCMS, масса/заряд = 313,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [68] Стадия III. Получение соединения **1C**
- [69] **1B** (11,8 г, 37,79 ммоль) растворяли в 150 мл THF, добавляли боргидрид лития (4,12 г, 188,95 ммоль) и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония на бане с ледяной водой для гашения реакции, продукт реакции экстрагировали путем добавления воды и этилацетата и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением **1C** (10 г).
- [70] LCMS, масса/заряд = 285,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [71] Стадия IV. Получение соединения **1D**
- [72] 2-Хлор-3-фторпиридин (5 г, 38,03 ммоль) растворяли в THF (25 мл), смесь охлаждали до -70°C в защитной атмосфере азота и медленно по каплям добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (57 мл, 1 н., 57 ммоль); после завершения добавления смесь нагревали до -30°C и перемешивали в течение 1 ч, добавляли гексахлорэтан (10,80 г, 45,64 ммоль) при -30°C и после завершения добавления смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли 20 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония для гашения реакции, добавляли 100 мл воды и 100 мл этилацетата и после разделения на слои органический слой промывали с помощью 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/4) с получением **1D** (2 г, выход 32%).
- [73] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, 1H), 7.34 (t, 1H).
- [74] Стадия V. Получение соединения **1E**
- [75] **1D** (2 г, 12,02 ммоль) растворяли в THF (10 мл), смесь охлаждали до -70°C в защитной атмосфере азота и медленно по каплям добавляли раствор LDA в THF (14,4 мл, 1 н., 14,42 ммоль) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч, затем медленно по каплям добавляли DMF (1,76 г, 24,04 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония для гашения реакции, смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата и после разделения на

слои органический слой промывали с помощью 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/4) с получением **1E** (0,56 г, выход: 24%).

[76]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

[77] Стадия VI. Получение соединения **1F**

[78] **1E** (0,55 г, 2,84 ммоль) растворяли в н-бутаноле (10 мл), и добавляли гидрат гидразина (0,89 г, 14,2 ммоль, вес. % = 80%), и полученное перемешивали при 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата и после разделения на слои органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **1F** (0,28 г, выход: 57%).

[79] LCMS, масса/заряд = 172,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[80] Стадия VII. Получение соединения **1G**

[81] **1F** (0,09 г, 0,52 ммоль), **1C** (0,15 г, 0,52 ммоль) и три-н-бутилфосфин (0,21 г, 1,04 ммоль) последовательно добавляли в THF (5 мл), и добавляли по каплям диэтилазодикарбоксилат (0,18 г, 1,03 ммоль) в защитной атмосфере азота при комнатной температуре, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли концентрированием при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **1G** (0,15 г, выход: 66%).

[82] LCMS, масса/заряд = 438,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[83] Стадия VIII. Получение соединения **1**

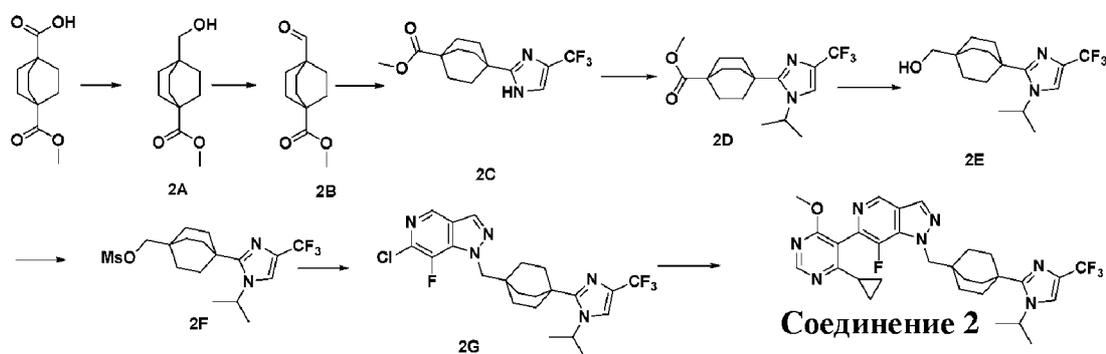
[84] **1G** (0,13 г, 0,30 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл), и последовательно добавляли (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,12 г, 0,62 ммоль), фосфат калия (0,13 г, 0,60 ммоль) и XPhos G3 (CAS: 1445085-55-1, 0,025 г, 0,030 ммоль), и полученное нагревали до 90°C в защитной атмосфере азота и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 10 мл этилацетата и 10 мл воды и после разделения на слои органический слой

высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 1** (80 мг, выход: 48%).

[85] LCMS, масса/заряд = 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[86] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.50 - 4.32 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.38 (d, 6H), 1.15 - 1.06 (m, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.94 - 0.79 (m, 2H).

### Пример 2.



[87] Стадия I. Получение соединения **2A**

[88] 4-(Метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (5 г, 23,58 ммоль) растворяли в THF (60 мл), и медленно по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (47 мл, 1 М) при 0°C, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли метанол при 0°C для гашения, полученный продукт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/20 - 1/2) с получением **2A** (3,8 г, выход: 81%).

[89] LCMS, масса/заряд = 199,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[90] Стадия II. Получение соединения **2B**

[91] **2A** (3,8 г, 19,16 ммоль) растворяли в DCM (100 мл), и порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (16,25 г, 38,32 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Контроль с помощью TLC показал, что реакция была завершена. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/20 - 1/2) с получением **2B** (3,02 г, выход: 80%).

[92] LCMS, масса/заряд = 197,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[93] Стадия III. Получение соединения **2C**

[94] 1,1-Дибром-3,3,3-трифторацетон (4,98 г, 18,49 ммоль, CAS: 431-67-4) помещали в одnogорлую колбу объемом 250 мл, и добавляли 30 мл воды и ацетат натрия (1,89 г, 23,09 ммоль), и обеспечивали протекание реакции при 90°C в течение 1 ч. Полученный продукт охлаждали до комнатной температуры, и последовательно добавляли 60 мл метанола, **2B** (3,02 г, 15,39 ммоль) и концентрированный водный раствор аммиака (15 мл), и обеспечивали протекание реакции при 90°C в течение 2 ч. Полученный продукт охлаждали до комнатной температуры, реакционную жидкость выливали в 200 мл воды и фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой (2 x 10 мл), и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением **2C** (2,9 г, выход: 62%).

[95] LCMS, масса/заряд = 303,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[96] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.36 - 12.16 (m, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 12H).

[97] Стадия IV. Получение соединения **2D**

[98] **2C** (2,0 г, 6,62 ммоль) растворяли в 30 мл DMF при комнатной температуре, последовательно добавляли изопропилийодид (4,50 г, 26,48 ммоль) и карбонат цезия (6,47 г, 19,86 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при 90°C в течение ночи. Продукт реакции охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали путем добавления воды и этилацетата, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/20 - 1/1) с получением **2D** (1,2 г, выход: 52%).

[99] LCMS, масса/заряд = 345,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[100] Стадия V. Получение соединения **2E**

[101] **2D** (1,2 г, 3,48 ммоль) растворяли в 20 мл THF, добавляли боргидрид лития (0,38 г, 17,40 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония для гашения реакции, продукт реакции экстрагировали путем

добавления воды и этилацетата и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением **2E** (0,9 г, выход: 81%).

[102] LCMS, масса/заряд = 317,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[103] Стадия VI. Получение соединения **2F**

[104] При 0°C метилсульфонилхлорид (64 мг, 0,56 ммоль) добавляли в раствор **2E** (0,12 г, 0,37 ммоль) и триэтиламина (0,11 г, 1,09 ммоль) в дихлорметане (15 мл), который перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения и использовали дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/20) с получением **2F** (0,11 г, выход: 74%).

[105] LCMS, масса/заряд = 395,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[106] Стадия VII. Получение соединения **2G**

[107] **1F** (0,1 г, 0,58 ммоль) и **2F** (0,23 г, 0,58 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,38 г, 1,17 ммоль) и йодид натрия (0,087 г, 0,58 ммоль), и обеспечивали протекание реакции при 140°C в течение 2 ч. Продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата для гашения, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **2G** (0,060 г, выход: 22%).

[108] LCMS, масса/заряд = 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[109] Стадия VIII. Получение соединения **2**

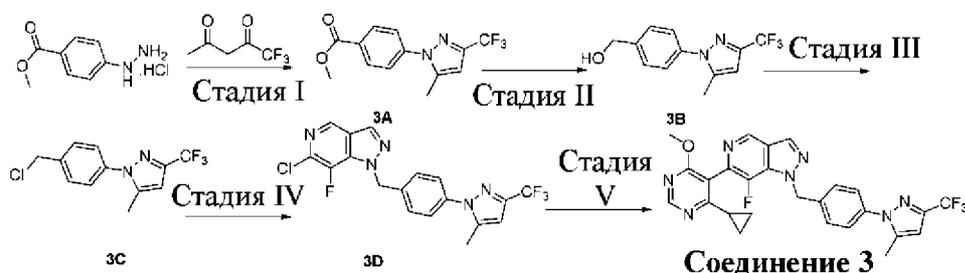
[110] **2G** (0,06 г, 0,13 ммоль), (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,050 г, 0,26 ммоль), XPhos G3 (0,011 г, 0,013 ммоль, CAS: 1445085-55-1) и фосфат калия (0,056 г, 0,27 ммоль) помещали в одnogорлую колбу объемом 50 мл, добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл) и после замены атмосферы три раза на азот смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата для гашения, органический слой высушивали над безводным

сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) и после концентрирования остаток очищали посредством вторичной колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/0 - 100/3) с получением **соединения 2** (30 мг, выход: 39%).

[111] LCMS, масса/заряд = 584,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[112] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.97 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 6H), 1.74 - 1.59 (m, 7H), 1.41 (d, 6H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 2H).

### Пример 3.



[113] Стадия I. **Получение соединения 3А**

[114] Гидрохлорид метил-4-гидразинобензоата (2,02 г, 10,0 ммоль) растворяли в гексафторизопропанол (10 мл), добавляли 1,1,1-трифтор-2,4-пентандион (1,54 г, 10,0 ммоль), медленно по каплям добавляли триэтиламин (2,23 г, 22,00 ммоль) в защитной атмосфере азота на бане со льдом и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали путем добавления этилацетата (60 мл × 3), органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/5) с получением **3А** (2,4 г, выход: 84 %).

[115] LCMS, масса/заряд = 285,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[116] Стадия II. **Получение соединения 3В**

[117] **3А** (2,4 г, 8,44 ммоль) растворяли в 50 мл THF и медленно добавляли боргидрид лития (1,84 г, 84,4 ммоль) на бане с ледяной водой и перемешивали при 50°C в течение 4 ч. После завершения реакции продукт реакции охлаждали до комнатной температуры, реакционную колбу помещали на баню с ледяной водой, реакцию гасили путем медленного добавления насыщенного водного раствора

хлорида аммония, добавляли 20 мл воды, добавляли этилацетат (60 мл × 3) для экстракции, органические слои собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **3B** (2,0 г, выход: 92%).

[118] LCMS, масса/заряд = 257,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[119] Стадия III. **Получение соединения 3C**

[120] Тионилдихлорид (8 мл, 110,28 ммоль) добавляли в раствор **3B** (1,0 г, 3,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, смесь затем концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и этилацетат в полученный неочищенный продукт; после разделения на слои органическую фазу собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **3C** (1,0 г, выход: 93%).

[121] LCMS, масса/заряд = 275,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[122] Стадия IV. **Получение соединения 3D**

[123] **3C** (106 мг, 0,39 ммоль) и **1F** (60 мг, 0,35 ммоль) растворяли в растворе N,N-диметилформамида (2 мл), и добавляли карбонат цезия (342 мг, 1,05 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции продукт реакции фильтровали через диатомовую землю с удалением остатка, фильтрат разбавляли путем добавления 10 мл этилацетата и промывали путем добавления воды (10 мл × 3), органические фазы собирали и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/1) с получением **3D** (65 мг, выход 45%).

[124] LCMS, масса/заряд = 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[125] Стадия V. **Получение трифторацетата соединения 3**

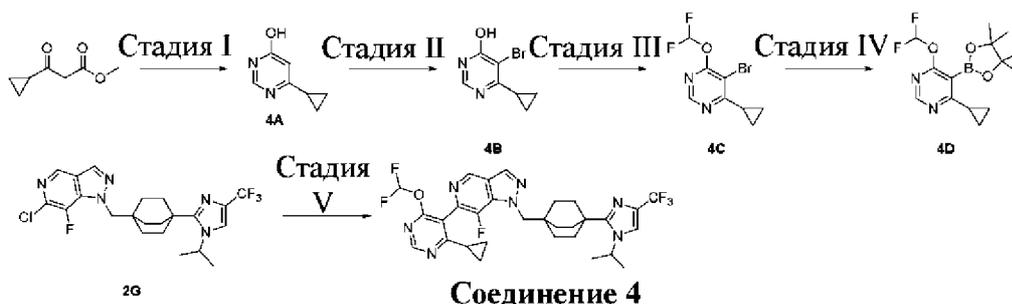
[126] **3D** (65 мг, 0,16 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл), и последовательно добавляли (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (46,6 мг, 0,24 ммоль), фосфат калия (101,9 мг, 0,48 ммоль) и XPhos G3 (CAS: 1445085-55-1, 13,5 мг, 0,016 ммоль), и нагревали до 90°C в защитной атмосфере азота, и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции большое количество растворителя удаляли концентрированием, к полученному добавляли 10 мл воды и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, высушивали над

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (прибор: прибор для препаративной жидкостной хроматографии Waters 2767; хроматографическая колонка: XBridge @ Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижной фазы: подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: вода (содержащая 0,1% трифторуксусной кислоты)) и полученную жидкость собирали и подвергали сублимационной сушке с получением трифторацетата **соединения 3** (10 мг, выход: 12%).

[127] LCMS, масса/заряд = 524,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[128] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.95 - 0.80 (m, 2H).

#### Пример 4.



[129] Стадия I. Получение соединения **4A**

[130] Метил-3-циклопропил-3-оксипропионат (20 г, 140,66 ммоль) и ацетат формамида (29,29 г, 281,32 ммоль) растворяли в метаноле (400 мл), и добавляли метоксид натрия (53,19 г, 984,62 ммоль), и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 дней. pH доводили до 7 с помощью уксусной кислоты, проводили фильтрацию с отсасыванием через диатомовую землю, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/3); (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0/1 - 1/10) с получением **4A** (9 г, выход: 47%).

[131] LCMS, масса/заряд = 137,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[132] Стадия II. Получение соединения **4B**

[133] **4A** (8,5 г, 62,43 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл), и добавляли NBS (11,67 г, 65,60 ммоль), и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После экстракции путем добавления воды и этилацетата

органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/1) с получением **4B** (9,1 г, выход: 67%).

[134] LCMS, масса/заряд = 215,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[135] Стадия III. **Получение соединения 4C**

[136] **4B** (6 г, 27,90 ммоль) растворяли в ацетонитриле (200 мл), добавляли гидрид натрия (2,2 г, 54,90 ммоль), перемешивали при комнатной температуре, и обеспечивали протекание реакции в течение 45 мин, и добавляли 2-фторсульфонилдифторуксусную кислоту (8,94 г, 50,22 ммоль), и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции путем добавления воды и этилацетата органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/2) с получением **4C** (4,0 г, выход: 54%).

[137] LCMS, масса/заряд = 265,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[138] Стадия IV. **Получение соединения 4D**

[139] **4C** (1,0 г, 3,77 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл), последовательно добавляли бис(пинаколато)дибор (1,05 г, 4,16 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,31 г, 0,38 ммоль) и ацетат калия (0,74 г, 7,54 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции в защитной атмосфере азота при 90°C в течение ночи. Продукт реакции охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали путем добавления воды и этилацетата, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1 - 1/20) с получением **4D** (420 мг, выход: 35%).

[140] LCMS, масса/заряд = 313,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[141] Стадия V. **Получение соединения 4**

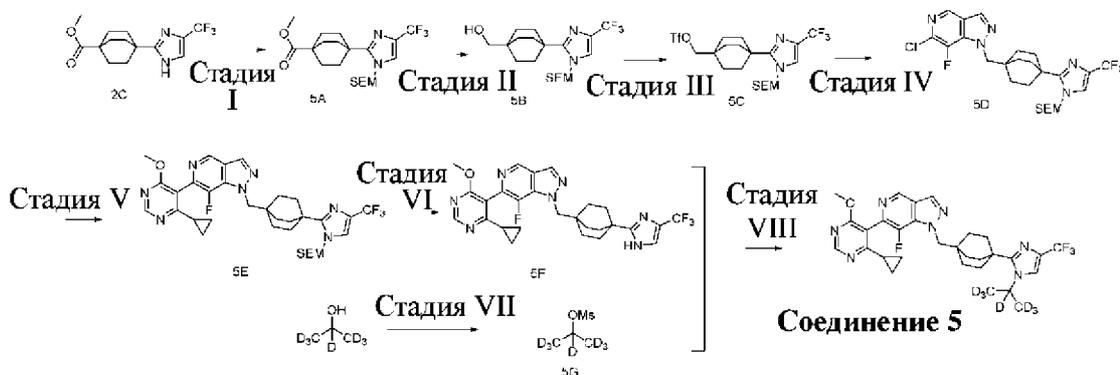
[142] **2G** (100 мг, 0,21 ммоль), **4D** (85,21 мг, 0,27 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17,15 мг, 0,021 ммоль) и карбонат калия (87,07 мг, 0,63 ммоль) помещали в одnogорлую колбу объемом 25 мл, добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл) и

после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл воды и 20 мл этилацетата добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) и полученный неочищенный продукт дополнительно подвергали разделению и очистке посредством препаративной HPLC (прибор: прибор для препаративной жидкостной хроматографии Waters 2767; хроматографическая колонка: SunFire @ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижной фазы: подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: вода (содержащая 5 мМ ацетата аммония)) с получением **соединения 4** (20 мг, выход: 15%).

[143] LCMS, масса/заряд = 620,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[144] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.03 - 7.63 (m, 2H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 7H), 1.61 - 1.46 (m, 6H), 1.32 (d, 6H), 1.23 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 0.92 (m, 3H).

### Пример 5.



[145] Стадия I. **Получение соединения 5A**

[146] **2C** (4 г, 13,23 ммоль) растворяли в DMF (20 мл), медленно добавляли NaN (0,79 г, 19,84 ммоль, вес. % = 60%) на бане со льдом и перемешивали на бане со льдом в течение 10 мин, затем добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (3,31 г, 19,85 ммоль) и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония для гашения реакции, 20 мл этилацетата добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали

посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/3) с получением **5A** (5,2 г, выход: 90%).

[147] Стадия II. Получение соединения **5B**

[148] **5A** (5,2 г, 12,02 ммоль) растворяли в THF (25 мл), добавляли боргидрид лития (1,31 г, 59,86 ммоль) при комнатной температуре и после завершения добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры медленно по каплям добавляли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония для гашения реакции, продукт реакции экстрагировали путем добавления 20 мл этилацетата и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **5B** (5 г, выход: 100%).

[149] LCMS, масса/заряд = 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[150] Стадия III. Получение соединения **5C**

[151] **5B** (4,81 г, 11,89 ммоль) растворяли в DCM (30 мл), добавляли пиридин (1,41 г, 17,84 ммоль), медленно по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (4,03 г, 14,29 ммоль) на бане со льдом и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. 30 мл дихлорметана и 50 мл воды добавляли для экстракции и органический слой промывали однократно с помощью 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **5C**.

[152] Стадия IV. Получение соединения **5D**

[153] **1F** (1,7 г, 9,91 ммоль) и **5C** с предыдущей стадии растворяли в DMF (30 мл) и на водяной бане при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (9,69 г, 29,73 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 1 ч, 50 мл этилацетата и 50 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **5D** (2,3 г, выход: 41%).

[154] LCMS, масса/заряд = 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[155] Стадия V. Получение соединения **5E**

[156] **5D** (1 г, 1,79 ммоль) и (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,69 г, 3,56 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл), и последовательно добавляли XPhos G3 (0,15 г, 0,18 ммоль) и фосфат калия (0,76 г, 3,58 ммоль), и после завершения добавления проводили три раза замену атмосферы на азот, и смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) с получением **5E** (1,1 г, выход: 91%).

[157] Стадия VI. Получение соединения **5F**

[158] **5E** (1,1 г, 1,64 ммоль) растворяли в THF (15 мл), добавляли фторид тетрабутиламмония (4,29 г, 16,4 ммоль) и смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/3 - 1/0) с получением **5F** (0,8 г, выход 90%).

[159] LCMS, масса/заряд = 542,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[160] Стадия VII. Получение соединения **5G**

[161] Изопропанол-D7 (2 г, 29,79 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), добавляли триэтиламин (6,03 г, 59,59 ммоль) на бане со льдом, медленно по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (4,10 г, 35,79 ммоль) и после завершения добавления смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. 30 мл воды и 30 мл дихлорметана добавляли для экстракции и органический слой затем промывали последовательно с помощью 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **5G** (4 г).

[162] Стадия VIII. Получение соединения **5**

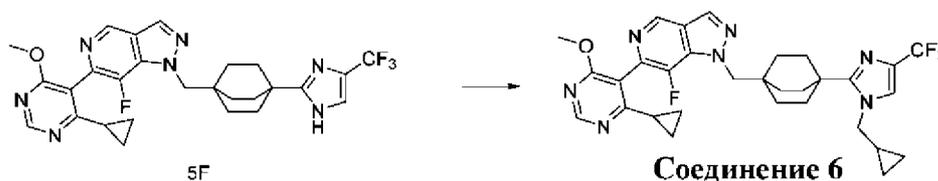
[163] **5F** (0,1 г, 0,18 ммоль) и **5G** (0,13 г, 0,90 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли последовательно карбонат цезия (0,29 г, 0,90 ммоль) и йодид натрия

(0,027 г, 0,18 ммоль), и полученное перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 5** (60 мг, выход 56%).

[164] LCMS, масса/заряд = 591,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[165] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 6H), 1.18 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.81 (m, 2H).

### Пример 6.

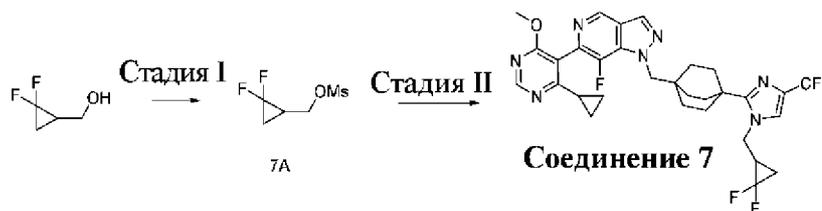


[166] **5F** (0,1 г, 0,18 ммоль) и бромметилциклопропан (0,049 г, 0,36 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,12 г, 0,36 ммоль), и полученное перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 6** (60 мг, выход 56%).

[167] LCMS, масса/заряд = 596,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[168] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.04 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 6H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.61 - 1.45 (m, 6H), 1.22 - 1.08 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 1H), 0.97 - 0.80 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.37 (m, 2H).

### Пример 7.



[169] Стадия I. Получение соединения 7A

[170] 2,2-Дифторциклопропилметанол (1 г, 9,28 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), добавляли триэтиламин (1,88 г, 18,54 ммоль) на бане со льдом, медленно по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (1,28 г, 11,11 ммоль) и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. 30 мл воды и 30 мл дихлорметана добавляли для экстракции и органический слой затем промывали последовательно с помощью 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 7A (1,6 г).

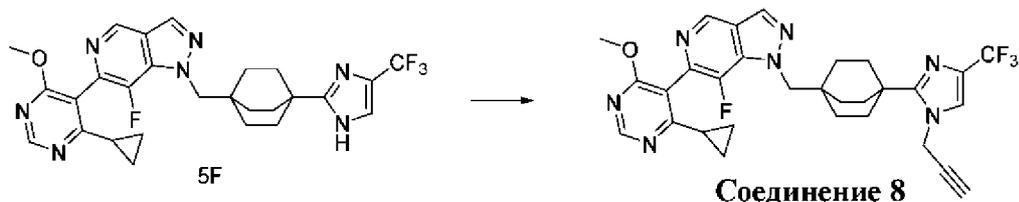
[171] Стадия II. Получение **соединения 7**

[172] **5F** (0,1 г, 0,18 ммоль) и **7A** (0,067 г, 0,36 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и последовательно добавляли карбонат цезия (0,12 г, 0,36 ммоль) и йодид натрия (0,027 г, 0,18 ммоль), и полученное перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 7** (65 мг, выход 57%).

[173] LCMS, масса/заряд = 632,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[174] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.04 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 3H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 6H), 1.77 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 6H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 2H).

**Пример 8.**

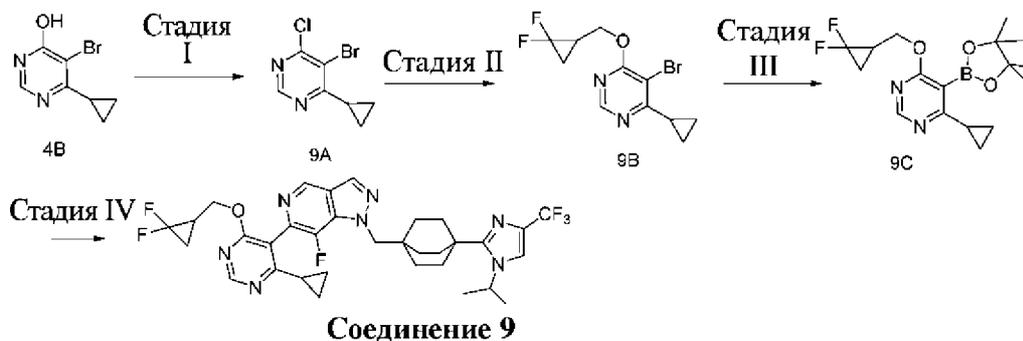


[175] **5F** (0,1 г, 0,18 ммоль) и 3-бромпропин (0,043 г, 0,36 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,12 г, 0,36 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 8** (90 мг, выход 86%).

[176] LCMS, масса/заряд = 580,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[177] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (t, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 6H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 6H), 1.18 - 1.09 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 1H), 0.98 - 0.82 (m, 2H).

### Пример 9.



[178] Стадия I. Получение соединения **9A**

[179] **4B** (1 г, 4,65 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл), медленно добавляли оксихлорид фосфора (7,13 г, 46,50 ммоль) при комнатной температуре и после завершения добавления смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную жидкость выливали в ледяную воду, pH доводили до щелочности с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, 30 мл этилацетата добавляли для экстракции и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **9A**.

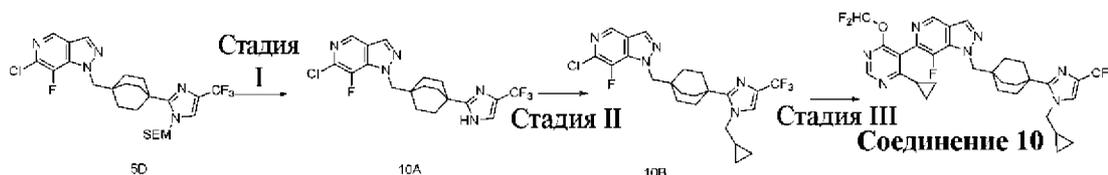
- [180] Стадия II. Получение соединения **9B**
- [181] 2,2-Дифторциклопропилметанол (0,93 г, 8,60 ммоль) растворяли в THF (10 мл), и медленно добавляли гидрид натрия (0,25 г, 6,3 ммоль, вес. % = 60%) на бане со льдом, и после завершения добавления смесь перемешивали на бане со льдом в течение 20 мин, медленно добавляли **9A** (1 г, 4,28 ммоль) и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония добавляли для гашения реакции, 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **9B** (1,4 г).
- [182] LCMS, масса/заряд = 305,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- [183] Стадия III. Получение соединения **9C**
- [184] **9B** (1,3 г, 4,26 ммоль) растворяли в THF (10 мл), и медленно по каплям добавляли раствор хлорида изопропилмагния в тетрагидрофуране (3,2 мл, 6,39 ммоль, 2 н.) на бане со льдом, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. При 0°C медленно по каплям добавляли 2 мл раствора изопропилпинаколата (1,19 г, 6,39 ммоль) в THF и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. 20 мл воды добавляли для гашения реакции, 20 мл этилацетата добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/10) с получением **9C** (0,23 г, выход: 15%).
- [185] LCMS, масса/заряд = 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- [186] Стадия IV. Получение соединения **9**
- [187] **2G** (0,11 г, 0,23 ммоль) и **9C** (0,12 г, 0,34 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл), последовательно добавляли XPhos G3 (0,019 г, 0,023 ммоль) и фосфат калия (0,098 г, 0,46 ммоль), и после завершения добавления проводили три раза замену атмосферы на азот, и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.)

= 1/10 - 1/1) и полученный неочищенный продукт дополнительно подвергли разделению и очистке посредством препаративной HPLC (прибор: прибор для препаративной жидкостной хроматографии Waters 2767; хроматографическая колонка: SunFire @ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижной фазы: подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: вода (содержащая 5 мМ ацетата аммония)) с получением **соединения 9** (30 мг, выход: 20%).

[188] LCMS, масса/заряд = 660,90 [M+H]<sup>+</sup>.

[189] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.06 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 4.68 - 4.14 (m, 4H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 6H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 7H), 1.43 - 1.28 (m, 7H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 1H).

### Пример 10.



[190] Стадия I. Получение соединения **10А**

[191] **5D** (0,7 г, 1,25 ммоль) растворяли в DCM (4 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли 20 мл дихлорметана в остаток, добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и полученное перемешивали в течение 10 мин, и после отделения жидкости органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **10А**.

[192] Стадия II. Получение соединения **10В**

[193] **10А** (0,1 г, 0,23 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли бромметилциклопропан (0,062 г, 0,46 ммоль), и полученное перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл этилацетата и 20 мл воды, и полученное перемешивали, и после разделения на слои органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали посредством колоночной

хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/2) с получением 10B (0,1 г, выход: 90%).

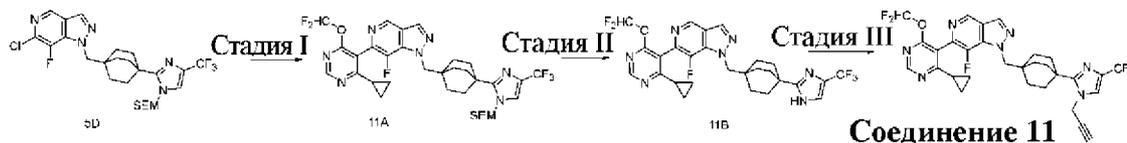
[194] Стадия III. Получение соединения **10**

[195] **10B** (0,1 г, 0,21 ммоль) и **4D** (0,098 г, 0,32 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл), последовательно добавляли XPhos Pd G2 (0,017 г, 0,021 ммоль) и фосфат калия (0,089 г, 0,42 ммоль) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) с получением **соединения 10** (90 мг, выход: 68%).

[196] LCMS, масса/заряд = 632,90 [M+H]<sup>+</sup>.

[197] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.05 - 7.62 (m, 2H), 4.42 - 4.24 (m, 2H), 3.93 (d, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 7H), 1.64 - 1.46 (m, 6H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.13 (m, 1H), 1.06 - 0.93 (m, 2H), 0.58 - 0.50 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H).

### Пример 11.



[198] Стадия I. Получение соединения **11A**

[199] **5D** (0,100 г, 0,18 ммоль) и **4D** (0,084 г, 0,27 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл), последовательно добавляли фосфат калия (0,076 г, 0,36 ммоль) и XPhos Pd G2 (0,014 г, 0,018 ммоль) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **11A** (0,13 г, выход: 99%).

[200] Стадия II. Получение соединения **11B**

[201] **11A** (0,13 г, 0,18 ммоль) растворяли в DCM (4 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) при комнатной температуре, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли 20 мл дихлорметана к остатку, добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и полученное перемешивали в течение 10 мин, и после отделения жидкости органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **11B**.

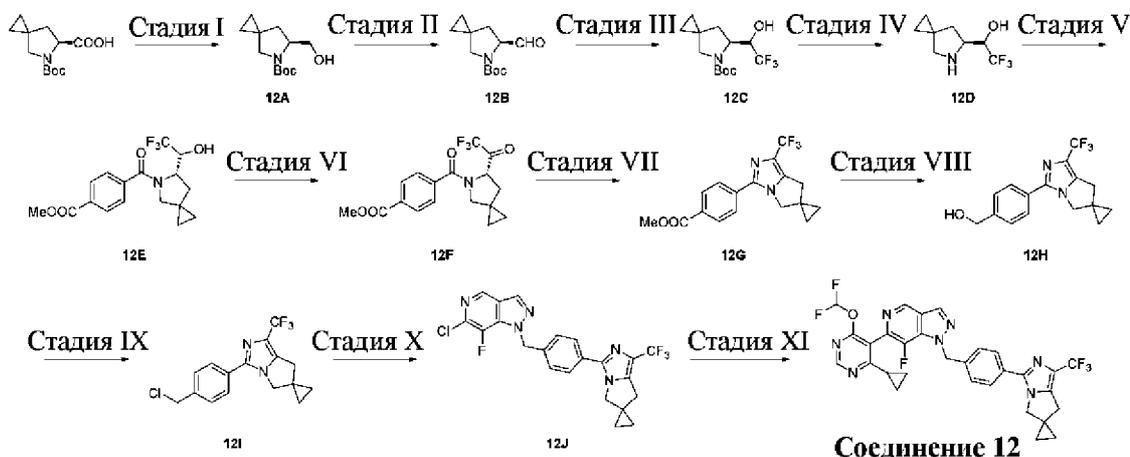
[202] Стадия III. Получение **соединения 11**

[203] **11B** (0,11 г, 0,19 ммоль) и 3-бромпропин (0,045 г, 0,38 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,12 г, 0,38 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 11** (70 мг, выход 60%).

[204] LCMS, масса/заряд = 616,80 [M+H]<sup>+</sup>.

[205] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.03 - 7.62 (m, 2H), 5.02 (d, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.51 (t, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 7H), 1.63 - 1.41 (m, 6H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 1H).

### Пример 12.



[206] Стадия I. Получение соединения **12A**

[207] (S)-5-(трет-Бутилоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту (10 г, 41,49 ммоль) растворяли в THF (100 мл), и медленно по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (62 мл, 1 М) при 0°C, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол добавляли при 0°C для гашения, смесь концентрировали при пониженном давлении, этилацетат и воду добавляли к остатку для экстракции и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **12A** (9,42 г).

[208] Стадия II. Получение соединения **12B**

[209] **12A** (9,42 г, 41,44 ммоль) растворяли в DMSO (60 мл), и добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (12,76 г, 45,58 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (6 г, 21,41 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при 40°C в течение 1 ч. Добавляли 100 мл этилацетата и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 × 30 мл), добавляли 100 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия к фильтрату и затем полученное перемешивали в течение 10 мин, 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия добавляли для экстракции, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия три раза, высушивали над безводным сульфатом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/5) с получением **12B** (8 г, выход: 85%).

[210] Стадия III. Получение соединения **12C**

[211] При 0°C (трифторметил)триметилсилан (4,73 г, 33,29 ммоль) добавляли к раствору **12B** (5 г, 22,19 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, добавляли фторид тетрабутиламмония (4,66 мл, 4,66 ммоль, 1 М раствор в THF) и полученное перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли фторид тетрабутиламмония (5 мл, 5 ммоль, 1 М раствор в THF), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) для гашения и продукт реакции экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы

объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **12C** (5,9 г, выход: 90%).

[212] LCMS, масса/заряд = 240,2 [M-55]<sup>+</sup>.

[213] Стадия IV. Получение гидрохлорида **12D**

[214] **12C** (1,73 г, 5,86 ммоль) растворяли в растворе хлористоводородной кислоты и диоксана (30 мл, 4 М) и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции получали гидрохлорид **12D** (1,34 г) концентрированием при пониженном давлении.

[215] Стадия V. Получение соединения **12E**

[216] Гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (4,16 г, 10,95 ммоль) добавляли к гидрохлориду **12D** (1,69 г, 7,30 ммоль) и 4-(метоксикарбонил)бензойной кислоте (1,45 г, 8,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,83 г, 21,9 ммоль), добавляли 200 мл этилацетата и 100 мл воды. После разделения на слои органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **12E** (2,5 г, выход 95%).

[217] LCMS, масса/заряд = 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[218] Стадия VI. Получение соединения **12F**

[219] **12E** (2,5 г, 7,00 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), и порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (4,45 г, 10,5 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. После прямого концентрирования при пониженном давлении остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **12F** (2 г, выход: 80%).

[220] Стадия VII. Получение соединения **12G**

[221] Трифторацетат аммония (33,12 г, 252,73 ммоль) добавляли к **12F** (2 г, 5,63 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры 100 мл воды и этилацетат (100 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над

безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **12G** (1,4 г, выход: 73%).

[222] LCMS, масса/заряд = 337,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[223] Стадия VIII. Получение соединения **12H**

[224] При 0°C гидрид диизобутилалюминия (10,4 мл, 10,4 ммоль, 1,0 М раствор в гексанах) по каплям добавляли к **12G** (1,4 г, 4,16 ммоль) в растворе тетрагидрофурана (20 мл), и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали протекание реакции в течение 3 ч. 60 мл воды и этилацетат (60 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **12H** (0,95 г, выход: 74%).

[225] LCMS, масса/заряд = 309,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[226] Стадия IX. Получение соединения **12I**

[227] **12H** (0,95 г, 3,08 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (1,83 г, 15,40 ммоль) на бане с ледяной водой, и полученное перемешивали на бане с ледяной водой в течение 2 ч. Насыщенный бикарбонат натрия (20 мл) добавляли для гашения, дихлорметан (30 мл × 3) добавляли для экстракции и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **12I** (0,95 г).

[228] LCMS, масса/заряд = 327,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[229] Стадия X. Получение соединения **12J**

[230] Карбонат цезия (1495,51 мг, 4,59 ммоль) добавляли к раствору **12I** (500 мг, 1,53 ммоль) и **1F** (275,61 мг, 1,61 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. После экстракции путем добавления воды и этилацетата органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

(этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 2/1) с получением **12J** (330 мг, выход: 46%).

[231] LCMS, масса/заряд = 462,1 [M+H]<sup>+</sup>.

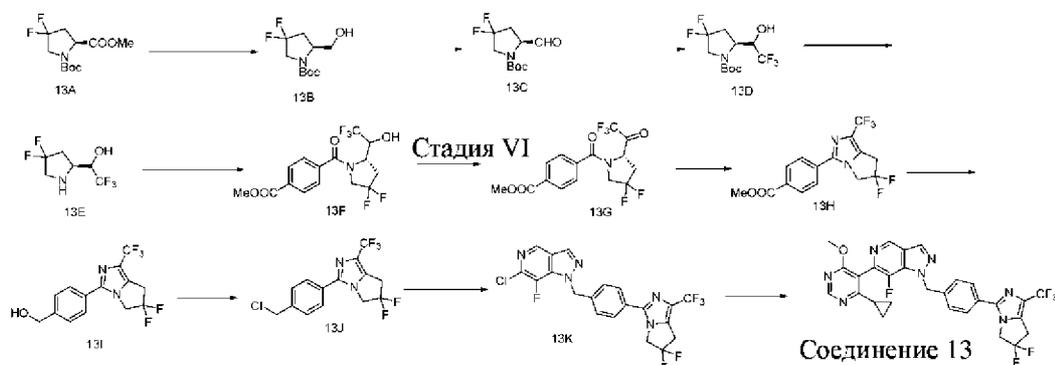
[232] Стадия XI. Получение **12**

[233] **12J** (100 мг, 0,22 ммоль), **4D** (103 мг, 0,33 ммоль), XPhos Pd G2 (17,31 мг, 0,022 ммоль) и фосфат калия (140,10 мг, 0,66 ммоль) помещали в одnogорлую колбу объемом 25 мл, добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл воды и 20 мл этилацетата добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 2/1) с получением **соединения 12** (50 мг, выход: 37%).

[234] LCMS, масса/заряд = 612,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[235] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.12 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 - 7.59 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 5.90 - 5.72 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 1H), 0.78 (s, 4H).

### Пример 13.



[236] Стадия I. Получение соединения **13B**

[237] **13A** (7 г, 26,4 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл), и порциями добавляли боргидрид лития (1,72 г, 79,2 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Воду (50 мл) добавляли для гашения, этилацетат (40 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/10) с получением **13B** (6 г, выход: 96%).

- [238] LCMS, масса/заряд = 182,1 [M-55]<sup>+</sup>.
- [239] Стадия II. Получение соединения **13C**
- [240] **13B** (6 г, 25,3 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл), и порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (16,1 г, 37,95 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Насыщенный раствор тиосульфата натрия (50 мл) добавляли для гашения, дихлорметан (30 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/10) с получением **13C** (3,2 г, выход 54%).
- [241] Стадия III. Получение соединения **13D**
- [242] При 0°C (трифторметил)триметилсилан (2,9 г, 20,4 ммоль) добавляли к раствору **13C** (3,2 г, 13,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин, добавляли фторид тетрабутиламмония (0,86 мл, 0,86 ммоль, 1 М раствор в THF) и полученное перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли фторид тетрабутиламмония (2 мл, 2 ммоль, 1 М раствор в THF), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) для гашения и продукт реакции экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/10) с получением **13D** (4 г, выход: 96%).
- [243] Стадия IV. Получение гидрохлорида **13E**
- [244] **13D** (4 г, 13,1 ммоль) растворяли в растворе хлористоводородной кислоты и диоксана (50 мл, 4 М) и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции получали гидрохлорид **13E** концентрированием при пониженном давлении.
- [245] Стадия V. Получение соединения **13F**
- [246] Гексафторфосфат 2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины (7,23 г, 19 ммоль) добавляли к **13E** (2,6 г, 12,67 ммоль) и 4-(метоксикарбонил)бензойной кислоте (2,05 г, 11,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) и полученное перемешивали при комнатной

температуре в течение 5 мин. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,27 г, 25,34 ммоль), добавляли 100 мл этилацетата и 50 мл воды. После разделения на слои органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **13F** (3,3 г, выход 71%).

[247] LCMS, масса/заряд = 368,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[248] Стадия VI. Получение соединения **13G**

[249] **13F** (2,5 г, 6,81 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), и порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (4,33 г, 10,21 ммоль) при 0°C, и смесь нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали протекание реакции в течение 3 ч. Водный насыщенный раствор тиосульфата натрия (50 мл) добавляли для гашения, дихлорметан (30 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/10) с получением **13G** (2,4 г, выход 96%).

[250] Стадия VII. Получение соединения **13H**

[251] Трифторацетат аммония (20 г, 76,31 ммоль) добавляли к **13G** (2,4 г, 6,57 ммоль) в растворе в 1,4-диоксане (10 мл) и обеспечивали протекание реакции при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры 50 мл воды и этилацетат (30 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/10) с получением **13H** (1,1 г, выход: 48%).

[252] LCMS, масса/заряд = 347,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[253] Стадия VIII. Получение соединения **13I**

[254] При 0°C гидрид диизобутилалюминия (9,54 мл, 9,54 ммоль, 1,0 М раствор в гексанах) по каплям добавляли к **13H** (1,1 г, 3,18 ммоль) в растворе тетрагидрофурана (55 мл) и обеспечивали протекание реакции при 0°C в течение 2 ч. 50 мл воды и этилацетат (30 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/10) с получением **13I** (0,76 г, выход: 75%).

[255] LCMS, масса/заряд = 319,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[256] Стадия IX. Получение соединения **13J**

[257] **13I** (760 мг, 2,39 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана, и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (0,85 г, 7,17 ммоль) на бане с ледяной водой, и полученное перемешивали на бане с ледяной водой в течение 2 ч. Насыщенный бикарбонат натрия (20 мл) добавляли для гашения, дихлорметан (30 мл × 3) добавляли для экстракции и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **13J** (800 мг).

[258] LCMS, масса/заряд = 337,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[259] Стадия X. Получение **13K**

[260] Карбонат цезия (1,45 г, 4,47 ммоль) добавляли к раствору **13J** (500 мг, 1,49 ммоль) и **1F** (268 мг, 1,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции путем добавления воды и этилацетата органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 2/1) с получением **13K** (300 мг, выход: 43%).

[261] LCMS, масса/заряд = 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.

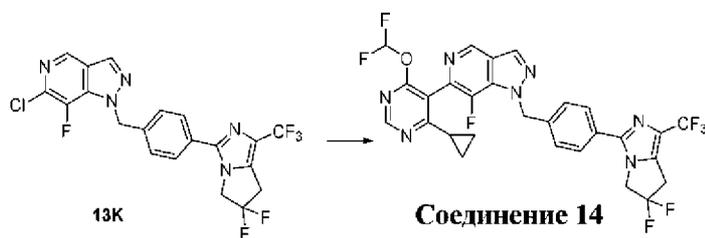
[262] Стадия XI. Получение соединения **13**

[263] **13K** (0,1 г, 0,21 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (3 мл), последовательно добавляли (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (61 мг, 0,32 ммоль), фосфат калия (0,13 г, 0,60 ммоль) и XPhos G2 (CAS: 1310584-14-5, 16,5 мг, 0,021 ммоль) и смесь перемешивали в защитной атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 10 мл этилацетата и 10 мл воды и после разделения на слои органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **13** (60 мг, выход: 48,8%).

[264] LCMS, масса/заряд = 586,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[265]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.93 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 1H), 0.95 - 0.78 (m, 2H).

**Пример 14.**

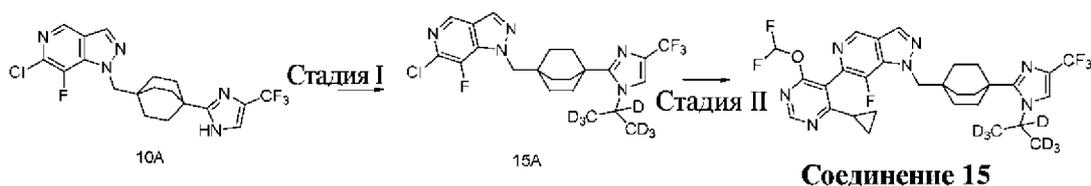


[266] **13K** (0,1 г, 0,21 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (3 мл), **4D** (98 мг, 0,32 ммоль), последовательно добавляли фосфат калия (0,13 г, 0,6 ммоль) и XPhos G2 (CAS: 1310584-14-5, 17 мг, 0,021 ммоль) и смесь перемешивали в защитной атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 10 мл этилацетата и 10 мл воды и после разделения на слои органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 14** (66 мг, выход: 51%).

[267] LCMS, масса/заряд = 622,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[268]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.12 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.00 - 7.60 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 5.89 - 5.77 (m, 2H), 4.91 (t, 2H), 3.71 (t, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.11 - 0.90 (m, 3H).

**Пример 15.**



[269] Стадия I. Получение соединения **15A**

[270] **10A** (0,15 г, 0,35 ммоль) и **5G** (0,25 г, 1,72 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), последовательно добавляли карбонат цезия (0,57 г, 1,75 ммоль) и йодид натрия (0,052 г, 0,35 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором

хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/2) с получением соединения **15A** (0,1 г, выход 60%).

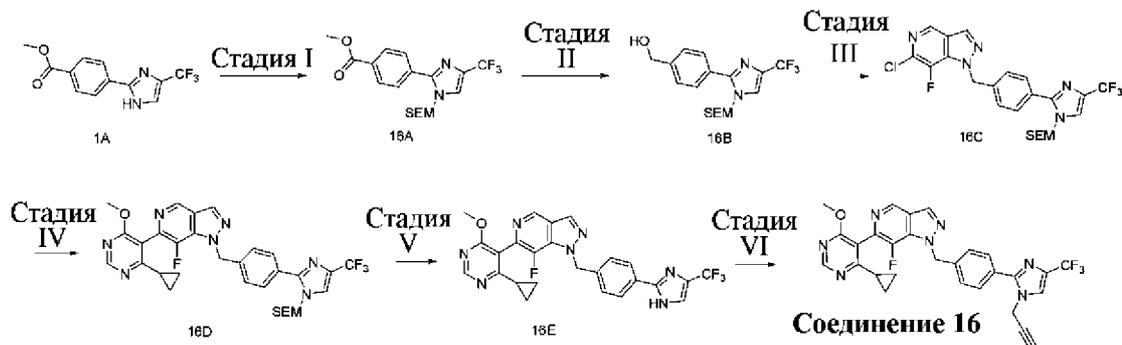
[271] Стадия II. Получение **соединения 15**

[272] **15A** (0,1 г, 0,21 ммоль) и **4D** (0,098 г, 0,32 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл), последовательно добавляли XPhos Pd G2 (0,017 г, 0,021 ммоль) и фосфат калия (0,089 г, 0,42 ммоль) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) с получением **соединения 15** (70 мг, выход: 53%).

[273] LCMS, масса/заряд = 627,80 [M+H]<sup>+</sup>.

[274] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.10 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.04-7.62 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 7H), 1.63 - 1.43 (m, 6H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 1H).

### Пример 16.



[275] Стадия I. Получение соединения **16A**

[276] **1A** (3 г, 11,10 ммоль) растворяли в 30 мл DMF, добавляли гидрид натрия (0,66 г, 16,5 ммоль, вес. % = 60%) на бане с ледяной водой, и обеспечивали протекание реакции при 0°C в течение 30 мин, и добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (2,77 г, 16,63 ммоль), и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После гашения путем добавления воды воду и этилацетат добавляли для экстракции, органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия,

высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/5) с получением **16A** (3,9 г, выход: 87%).

[277] LCMS, масса/заряд = 401,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[278] Стадия II. Получение соединения **16B**

[279] **16A** (3,9 г, 9,74 ммоль) растворяли в 30 мл THF, и медленно порциями добавляли боргидрид лития (1,06 г, 48,7 ммоль), и полученное перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляли на бане с ледяной водой для гашения реакции, продукт реакции экстрагировали путем добавления воды и этилацетата и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением **16B** (3,5 г, выход: 96%).

[280] LCMS, масса/заряд = 373,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[281] Стадия III. Получение соединения **16C**

[282] **1F** (0,5 г, 2,91 ммоль), **16B** (1,19 г, 3,20 ммоль) и три-н-бутилфосфор (1,18 г, 5,82 ммоль) добавляли к THF (10 мл), по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (1,01 г, 5,82 ммоль) при комнатной температуре в защитной атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **16C** (0,52 г, выход: 34%).

[283] LCMS, масса/заряд = 526,60 [M+H]<sup>+</sup>.

[284] Стадия IV. Получение соединения **16D**

[285] **16C** (0,2 г, 0,38 ммоль) и (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,13 г, 0,67 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл), последовательно добавляли фосфат калия (0,16 г, 0,76 ммоль) и XPhos G3 (0,032 г, 0,038 ммоль) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **16D** (0,22 г, выход: 90%).

[286] Стадия V. Получение соединения **16E**

[287] **16D** (0,22 г, 0,34 ммоль) растворяли в DCM (4 мл), и добавляли TFA (4 мл), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении добавляли 20 мл дихлорметана, добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для подщелачивания и после отделения жидкости органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **16E**.

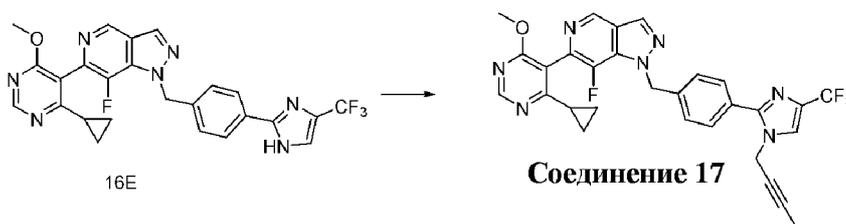
[288] Стадия VI. Получение соединения **16**

[289] **16E** (0,090 г, 0,18 ммоль) и 3-бромпропин (0,043 г, 0,36 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,12 г, 0,36 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 16** (70 мг, выход 71%).

[290] LCMS, масса/заряд = 548,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[291] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.99 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (t, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.94 - 0.78 (m, 2H).

### Пример 17.



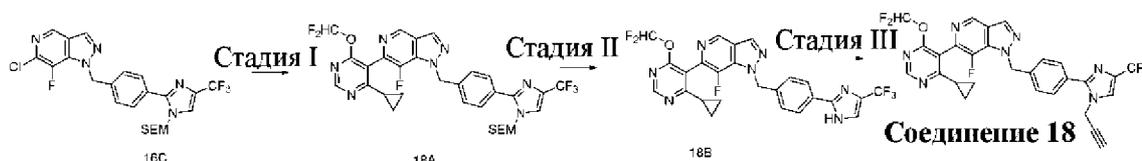
[292] **16E** (0,090 г, 0,18 ммоль) и 1-бром-2-бутин (0,047 г, 0,35 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,12 г, 0,36 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток

очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 17** (70 мг, выход 69%).

[293] LCMS, масса/заряд = 562,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[294] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.08 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.93-4.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.75 (t, 3H), 1.73 -1.66 (m, 1H), 1.15-1.07 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 2H).

### Пример 18.



[295] Стадия I. Получение соединения **18A**

[296] **16C** (0,3 г, 0,57 ммоль) и **4D** (0,44 г, 1,41 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл), последовательно добавляли XPhos Pd G2 (0,045 г, 0,057 ммоль) и фосфат калия (0,36 г, 1,70 ммоль) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) с получением **18A** (0,35 г, выход: 91%).

[297] LCMS, масса/заряд = 676,80 [M+H]<sup>+</sup>.

[298] Стадия II. Получение соединения **18B**

[299] **18A** (0,35 г, 0,52 ммоль) растворяли в DCM (4 мл), и добавляли TFA (4 мл), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования при пониженном давлении добавляли 20 мл дихлорметана, добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для подщелачивания и после отделения жидкости органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **18B**.

[300] Стадия III. Получение **соединения 18**

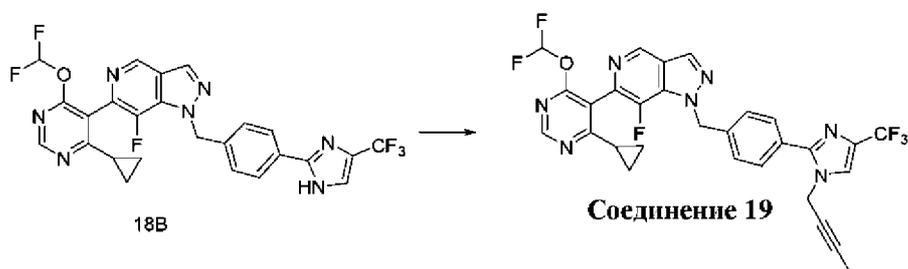
[301] **18B** (0,070 г, 0,13 ммоль) и 3-бромпропин (0,031 г, 0,26 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,085 г, 0,26 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 20 мл этилацетата и 20 мл

воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 18** (30 мг, выход 40%).

[302] LCMS, масса/заряд = 584,6 [M+H]<sup>+</sup>.

[303] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.13 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.99-7.62 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.91 - 5.80 (m, 2H), 4.97 (d, 2H), 3.55 (t, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 1.10 - 0.89 (m, 3H).

### Пример 19.

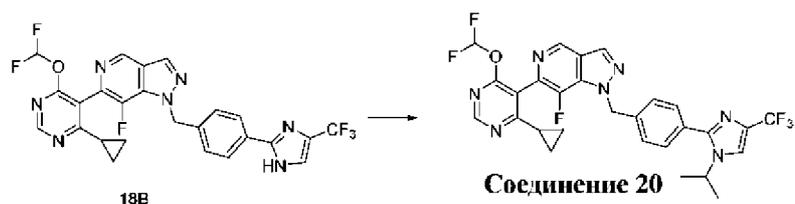


[304] **18B** (0,076 г, 0,14 ммоль) и 1-бром-2-бутин (0,037 г, 0,28 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,091 г, 0,28 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 19** (50 мг, выход 60%).

[305] LCMS, масса/заряд = 598,80 [M+H]<sup>+</sup>.

[306] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.13 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 8.00-7.63 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.91-5.80 (m, 2H), 4.92-4.86 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.76 (t, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 0.90 (m, 3H).

### Пример 20.



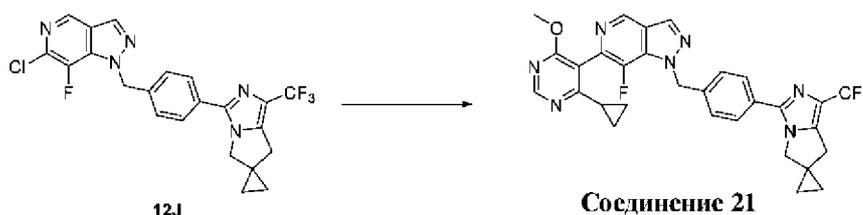
[307] **18B** (0,1 г, 0,18 ммоль) и изопропилийодид (0,15 г, 0,90 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,29 г, 0,90 ммоль), и полученное

перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/1) с получением **соединения 20** (70 мг, выход 66%).

[308] LCMS, масса/заряд = 588,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[309] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.13 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.00-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 2H), 5.92-8.81 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 6H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 1.11 - 0.87 (m, 3H).

### Пример 21.

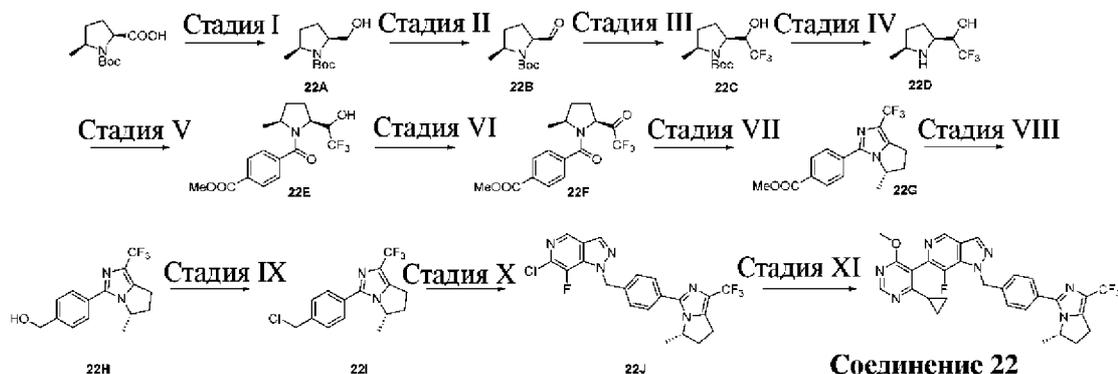


[310] **12J** (100 мг, 0,22 ммоль), (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (64,02 мг, 0,33 ммоль), XPhos Pd G2 (17,31 мг, 0,022 ммоль) и фосфат калия (140,10 мг, 0,66 ммоль) помещали в одnogорлую колбу объемом 25 мл, добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл) и после замены атмосферы три раза на азот смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл воды и 20 мл этилацетата для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 2/1) и полученный неочищенный продукт дополнительно подвергали разделению и очистке посредством препаративной HPLC (прибор: прибор для препаративной жидкостной хроматографии Waters 2767; хроматографическая колонка: SunFire @ Prep C18 (19 мм × 150 мм); состав подвижной фазы: подвижная фаза А: ацетонитрил, подвижная фаза В: вода (содержащая 5 мМ ацетата аммония)) с получением **соединения 21** (35 мг, выход: 27%).

[311] LCMS, масса/заряд = 576,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[312]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.06 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.94 - 0.80 (m, 2H), 0.78 (s, 4H).

**Пример 22.**



[313] Стадия I. Получение соединения **22A**

[314] (2S,5S)-N-Вос-5-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту (3 г, 13,09 ммоль) растворяли в THF (30 мл), и медленно по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (19,63 мл, 1 М) при 0°C, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол добавляли при 0°C для гашения, смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли этилацетат и воду к остатку для экстракции и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **22A** (2,8 г).

[315] Стадия II. Получение соединения **22B**

[316] **22A** (2,8 г, 13,01 ммоль) растворяли в DMSO (15 мл), и добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (4,01 г, 14,31 ммоль), и полученное перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Добавляли 60 мл этилацетата и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После фильтрации осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 × 10 мл), добавляли к фильтрату 60 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и затем перемешивали в течение 10 мин, 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия добавляли для экстракции, органическую фазу три раза промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле

(этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 1/5) с получением **22B** (2 г, выход: 72%).

[317] Стадия III. Получение соединения **22C**

[318] При 0°C (трифторметил)триметилсилан (2 г, 14,07 ммоль) добавляли к **22B** (2 г, 9,38 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и полученное перемешивали при 0°C в течение 10 мин, добавляли фторид тетрабутиламмония (1,97 мл, 1,97 ммоль, 1 М раствор в THF) и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) для гашения, этилацетат (50 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **22C** (2,46 г, выход: 92%).

[319] LCMS, масса/заряд = 228,1 [M-55]<sup>+</sup>.

[320] Стадия IV. Получение гидрохлорида **22D**

[321] **22C** (2,46 г, 8,68 ммоль) растворяли в растворе хлористоводородной кислоты и диоксана (20 мл, 4 М) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрирование при пониженном давлении обеспечивало получение гидрохлорида соединения **22D** (1,8 г).

[322] Стадия V. Получение соединения **22E**

[323] NATA (5,61 г, 14,75 ммоль) добавляли к гидрохлориду **22D** (1,8 г) и 4-(метоксикарбонил)бензойной кислоте (1,86 г, 10,32 ммоль) в DMF (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли DIPEA (3,81 г, 29,49 ммоль) и добавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. После разделения на слои органический слой высушивали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **22E** (3 г, выход 88%).

[324] LCMS, масса/заряд = 346,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[325] Стадия VI. Получение соединения **22F**

[326] **22E** (2 г, 5,79 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (3,68 г, 8,69 ммоль) при 0°C и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. После прямого концентрирования при пониженном давлении остаток очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/5) с получением **22F** (1,59 г, выход: 80%).

[327] Стадия VII. Получение соединения **22G**

[328] Трифторацетат аммония (11 г, 83,94 ммоль) добавляли к **22F** (1,59 г, 4,63 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при 130°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры 50 мл воды и этилацетат (50 мл × 3) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **22G** (1,3 г, выход: 86%).

[329] LCMS, масса/заряд = 325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[330] Стадия VIII. Получение соединения **22H**

[331] При 0°C гидрид диизобутилалюминия (10,02 мл, 10,02 ммоль, 1,0 М раствор в гексанах) по каплям добавляли к **22G** (1,3 г, 4,01 ммоль) в растворе тетрагидрофурана (20 мл), и смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали протекание реакции в течение 3 ч. Добавляли 60 мл воды, добавляли этилацетат (60 мл × 3) для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **22H** (1,1 г, выход: 92%).

[332] LCMS, масса/заряд = 297,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[333] Стадия IX. Получение соединения **22I**

[334] **22H** (1,1 г, 3,71 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (2,21 г, 18,55 ммоль) на бане с ледяной водой и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) добавляли для гашения, дихлорметан (30 мл × 3) добавляли для экстракции и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **22I** (1 г).

[335] LCMS, масса/заряд = 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[336] Стадия X. Получение соединения **22J**

[337] Карбонат цезия (1554,16 мг, 4,77 ммоль) добавляли к раствору **22I** (500 мг, 1,59 ммоль) и **1F** (286,42 мг, 1,67 ммоль) в DMF (10 мл) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. После экстракции путем добавления воды и этилацетата органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0/1 - 2/1) с получением соединения **22J** (310 мг, выход: 43%).

[338] LCMS, масса/заряд = 450,1 [M+H]<sup>+</sup>.

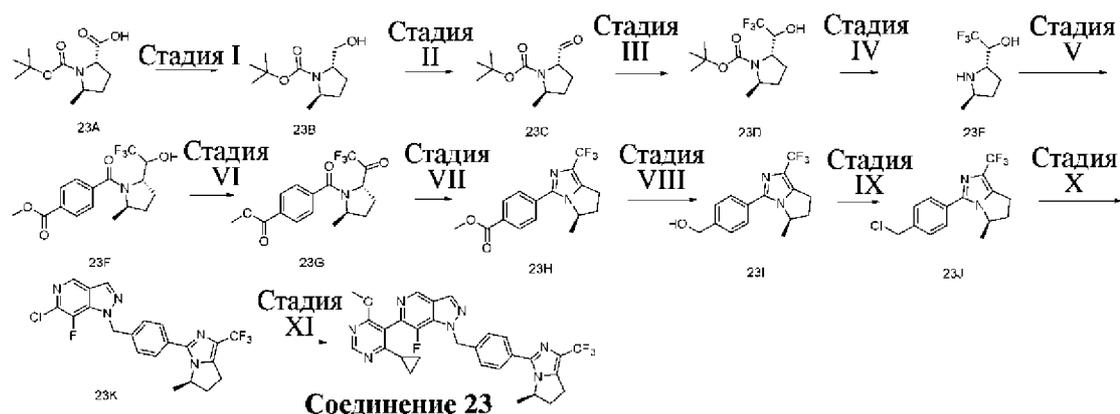
[339] Стадия XI. Получение **соединения 22**

[340] **22J** (150 мг, 0,33 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл), последовательно добавляли (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (96,03 мг, 0,49 ммоль), фосфат калия (210,15 мг, 0,99 ммоль) и XPhos G2 (CAS: 1310584-14-5, 25,96 мг, 0,033 ммоль), и смесь нагревали до 90°C в защитной атмосфере азота, и обеспечивали протекание реакции в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл этилацетата и 20 мл воды и после разделения на слои органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 2/1) с получением **соединения 22** (100 мг, выход: 53%).

[341] LCMS, масса/заряд = 564,60 [M+H]<sup>+</sup>.

[342] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.07 - 4.93 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 3H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.19 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.95-0.78 (m, 2H).

**Пример 23.**



[343] Стадия I. Получение соединения **23В**

[344] **23А** (CAS №: 160033-52-3, 2 г, 8,73 ммоль) растворяли в THF (10 мл), и по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (17 мл, 17 ммоль, 1 н.) на бане со льдом, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 120 мин. 10 мл метанола по каплям добавляли для гашения реакции, продукт реакции концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли путем добавления 50 мл этилацетата и последовательно промывали 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **23В**.

[345] LCMS, масса/заряд = 160,1 [M-55]<sup>+</sup>.

[346] Стадия II. Получение соединения **23С**

[347] **23В** (1,88 г, 8,73 ммоль) растворяли в DMSO (10 мл), и добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (2,93 г, 10,48 ммоль), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и при 40°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл этилацетата. После фильтрации 20 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия добавляли к фильтрату и полученное перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли 10 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и полученное перемешивали в течение 10 мин, и после отделения жидкости органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении с получением **23С**.

[348] Стадия III. Получение соединения **23D**

[349] **23С** (1,88 г, 8,82 ммоль) растворяли в THF (20 мл), добавляли (трифторметил)триметилсилан (1,88 г, 13,23 ммоль), и медленно по каплям добавляли фторид тетрабутиламмония (0,69 г, 2,65 ммоль, 1 н.) в растворе

тетрагидрофурана (2,65 мл) на бане со льдом, и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Водный насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) добавляли для гашения, этилацетат (20 мл × 2) добавляли для экстракции, органической фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **23D** (2 г, выход: 80%).

[350] LCMS, масса/заряд = 228,1 [M-55]<sup>+</sup>.

[351] Стадия IV. Получение гидрохлорида **23E**

[352] **23D** (2 г, 7,06 ммоль) растворяли в DCM (5 мл), и добавляли раствор хлористоводородной кислоты и диоксана (10 мл, 4 M), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования при пониженном давлении добавляли 20 мл метил-трет-бутилового эфира, и полученное перемешивали в течение 10 мин, и смесь затем фильтровали с получением гидрохлорида **23E** (1,16 г, выход: 75%).

[353] Стадия V. Получение соединения **23F**

[354] HATU (2,42 г, 6,36 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида **23E** (1,16 г, 5,30 ммоль) и монометилтерефталату (0,95 г, 5,30 ммоль) в DMF (15 мл), и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, и добавляли DIPEA (1,37 г, 10,60 ммоль), и полученное перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 30 мл этилацетата, смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл × 3), органические слои концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/2) с получением **23F** (1,8 г, выход: 98%).

[355] LCMS, масса/заряд = 346,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[356] Стадия VI. Получение соединения **23G**

[357] **23F** (1,8 г, 5,21 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), и порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (2,65 г, 6,25 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 20 мл насыщенного водного раствора тиосульфата натрия, и полученное перемешивали в течение 20 мин, и затем добавляли 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и полученное перемешивали в течение 10 мин. После отделения жидкости

органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **23G** (1,5 г, выход: 84%).

[358] Стадия VII. Получение соединения **23H**

[359] Трифторацетат аммония (8,59 г, 65,55 ммоль) добавляли к **23G** (1,5 г, 4,37 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при 130°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры 30 мл воды и этилацетат (20 мл × 2) добавляли для экстракции, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **23H** (1 г, выход: 70%).

[360] LCMS, масса/заряд = 325,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[361] Стадия VIII. Получение соединения **23I**

[362] При 0°C гидрид диизобутилалюминия (7,7 мл, 7,7 ммоль, 1 н.) в растворе THF по каплям добавляли к раствору **23H** (1 г, 3,08 ммоль) в THF (10 мл) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. 10 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония добавляли для гашения реакции и 30 мл воды и 60 мл этилацетата добавляли для экстракции. После отстаивания в течение 20 мин твердое вещество осаждалось и после фильтрации фильтрат подвергали отделению жидкости. Органическую фазу промывали один раз с помощью 20 мл водного насыщенного раствором хлорида натрия, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/100 - 1/2) с получением **23I** (0,54 г, выход: 59%).

[363] LCMS, масса/заряд = 297,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[364] Стадия IX. Получение соединения **23J**

[365] **23I** (0,54 г, 1,82 ммоль) растворяли в DCM (4 мл) и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (1,08 г, 9,1 ммоль) на бане с ледяной водой и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования при пониженном давлении насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли к остатку для подщелачивания, дихлорметан (30 мл) добавляли

для экстракции и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением **23J**.

[366] Стадия X. Получение **23K**

[367] Соединение **1F** (0,11 г, 0,64 ммоль) и **23J** (0,24 г, 0,76 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), и добавляли карбонат цезия (0,42 г, 1,28 ммоль) при комнатной температуре, и полученное перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 20 мл воды добавляли для экстракции, органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5 - 1/2) с получением соединения **23K** (0,14 г, выход: 48%).

[368] LCMS, масса/заряд = 450,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[369] Стадия XI. Получение **соединения 23**

[370] Соединение **23K** и (4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (0,12 г, 0,62 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) и последовательно добавляли XPhos Pd G2 (0,024 г, 0,031 ммоль) и фосфат калия (0,20 г, 0,93 ммоль). После завершения добавления проводили три раза замену атмосферы на азот, и смесь нагревали до 95°C, и полученное перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры 20 мл этилацетата и 10 мл воды добавляли для экстракции, органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/10 - 1/1) с получением **соединения 23** (0,14 г, выход: 80%).

[371] LCMS, масса/заряд = 564,5 [M+H]<sup>+</sup>.

[372] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.07 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 3.83 (d, 3H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 3H), 1.13-1.04 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.94 - 0.77 (m, 2H).

### Примеры биологических исследований

**Пример исследования 1. Ингибирующая активность в отношении ферментологии USP1/UAF1**

[373] Убиквитин-родамин 110 использовали как субстрат для обнаружения активности деубиквитинирующего фермента USP1/UAF1 после лечения с помощью лекарственных средств. Общий объем системы для тестирования составлял 20 мкл, и буфер для тестирования содержал 50 мМ трис-HCl (pH 7,8), 0,5 мМ EDTA, 0,01% альбумина бычьей сыворотки, 1 мМ DTT и 0,01% Tween-20. В начале эксперимента добавляли 0,5 нМ белка USP1/UAF1 (Bio-Techne, E-568-050) в 384-луночный планшет (PerkinElmer, 6008269) и затем добавляли тестируемое соединение, разведенное в градиенте. После инкубации при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли 500 мМ убиквитин-родамина 110 (Bio-Techne, U-555-050) и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Считывающее устройство для микропланшетов Enspire™ Multilabel Reader (PerkinElmer) использовали для обнаружения при длине волны света возбуждения 485 нм/длине волны света излучения 535 нм. Значение IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Таблица 1. Результаты ингибирующей активности тестируемых соединений в отношении ферментологии USP1/UAF1

Номер соединения	IC <sub>50</sub> (нМ)	Номер соединения	IC <sub>50</sub> (нМ)
Соединение 1	A	Соединение 14	A
Соединение 2	A	Соединение 15	A
Трифторацетат соединения 3	A	Соединение 16	A
Соединение 4	A	Соединение 18	A
Соединение 8	A	Соединение 19	A
Соединение 10	A	Соединение 20	A
Соединение 12	A	Соединение 21	A

Примечание: A меньше 20 нМ

[374] Вывод: соединения по настоящему изобретению имеют хороший ингибирующий эффект в отношении ферментативной активности USP1/UAF1.

### **Пример исследования 2. Фармакокинетическое исследование на собаках породы бигль**

[375] **Цель эксперимента:** в ходе данного эксперимента собакам породы бигль внутривенно и внутривенно вводили разовую дозу тестируемых соединений и значения концентрации тестируемых соединений в плазме крови собак породы

бигль измеряли для оценки фармакокинетических характеристик тестируемых соединений у собак породы бигль.

[376] **Подопытные животные:** самцы собак породы бигль, приблизительно 8–11 кг, были приобретены у Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.

[377] **Способ проведения эксперимента:** в день проведения эксперимента собак породы бигль группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи, но сохраняли доступ к воде в течение 14–18 часов за один день до введения и кормили через 4 часа после введения. Введение проводили на основе информации в следующей таблице.

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самец	Исследуемое соединение	Доза вводимого соединения (мг/кг)	Концентрация вводимого соединения (мг/мл)	Объем вводимого соединения (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	3	Соединение по настоящему изобретению	1	1	1	Плазма крови	Внутривенное введение
G2	3	Соединение по настоящему изобретению	5	1	5	Плазма крови	Внутрижелудочное введение

Среда-носитель для внутривенного введения: 5% DMA + 5% солютола + 90% солевого раствора; средство для внутрижелудочного введения: 0,5% МС

(DMA: диметилацетамид; солютол: полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; солевой раствор: физиологический солевой раствор; МС: раствор метилцеллюлозы).

[378] **Отбор образцов:** до и после введения образец крови отбирали из яремных вен или вен конечностей и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Центрифугирование выполняли при 5000 об/мин при 4°C в течение 10 мин и осуществляли сбор плазмы крови.

[379] Моменты времени для забора крови: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч. Перед анализом и обнаружением все образцы

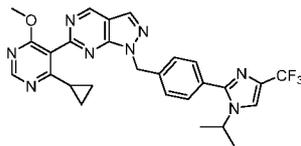
хранили при  $-60^{\circ}\text{C}$  или ниже. Образцы количественно анализировали с помощью LC-MS/MS.

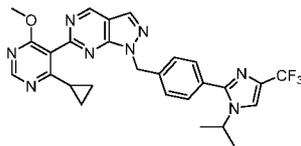
Таблица 2. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений в плазме крови собак породы бигль

Исследуемое соединение	Способ введения	AUC <sub>0-t</sub> (ч.нг.мл <sup>-1</sup> )	F (%)
Соединение 2	в/ж (5 мг/кг)	6302	41.2
Контрольное соединение А	в/ж (5 мг/кг)	994	15.8

\* Примечание: в/ж — (внутрижелудочное) введение соединений.

[380] Вывод: соединение, синтезированное с помощью методики по настоящему изобретению, имеет хорошие характеристики абсорбции при пероральном введении у собак породы бигль, и характеристики при пероральном введении лучше, чем у контрольного соединения А, при этом контрольное соединение А



представляет собой , а способ его получения можно найти в WO 2020132269.

### Пример исследования 3. Тест на формирование клонов клеток MDA-MB-436

[381] В этом эксперименте клетки MDA-MB-436 обрабатывали путем добавления тестируемого соединения для обнаружения способности к формированию клонов клеток. В начале эксперимента клетки MDA-MB-436 (ATCC, HTB-130) добавляли в 96-луночный планшет (Corning, 3599) по 500 клеток на лунку и их подвергали действию адгезивной культуры в течение ночи. На следующий день добавляли соединение, разведенное в градиенте, и культивирование продолжали в инкубаторе без CO<sub>2</sub> при 37°C. На 7ой день старую культуральную среду отбрасывали и снова добавляли тестируемое соединение, разведенное в градиенте. На 14ый день 96-луночный планшет вынимали, отбрасывали культуральную жидкость и обнаруживали клоны клеток с помощью набора Crystal violet Assay. Считывающее устройство для микропланшетов PHERAstar FSX (BMG LABTECH) использовали для обнаружения OD при 570 нм. Значение IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Таблица 3. Результаты ингибирующей активности тестируемых соединений в отношении клонов клеток MDA-MB-436

Номер соединения	IC <sub>50</sub> (нМ)
Соединение 1	A
Соединение 2	A
Трифторацетат соединения 3	A
Соединение 4	A
Соединение 10	A
Соединение 15	A
Соединение 16	A
Соединение 20	A
Соединение 22	A

Примечание: A меньше 200 нМ

[382] Вывод: соединения по настоящему изобретению имеют хороший ингибирующий эффект в отношении формирования клонов клеток MDA-MB-436.

#### Пример исследования 4. Фармакокинетическое исследование на мышах

[383] **Подопытные животные:** самцы мышей ICR, 25-30 г, были приобретены у Chengdu Ddossy Experimental Animals Co., Ltd.

[384] **Схема эксперимента:** в день проведения эксперимента мышей ICR группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12-14 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения.

Группа	Информация о введении						
	Исследуемое соединение	Доза вводимого средства* (мг/кг)	Концентрация вводимого соединения (мг/мл)	Объем вводимого соединения (мл/кг)	Собраный образец	Способ введения	Средоноситель
G1	Соединение по настоящему изобретению	2.5	0.5	5	Плазма крови	Внутривенное введение	5% DMA + 5% солютола + 90% солевого раствора
G2	Соединение по настоящему изобретению	10	1	10	Плазма крови	Перорально (внутрижелудочное введение)	0,5% MC

(DMA: диметилацетамид; солютол: полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; солевой раствор: физиологический солевой раствор; МС: метилцеллюлоза)

[385] До и после введения отбирали кровь из глазных орбит животных в определенные моменты времени и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Кровь центрифугировали при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин для сбора плазмы. Моменты времени отбора образцов для внутривенной группы и для группы внутрижелудочного введения составляют: 0, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч и 24 ч. Перед выполнением анализа и обнаружения все образцы хранили при температуре ниже -60°C. Образцы подвергали количественному анализу посредством LC-MS/MS.

**Таблица 4. Фармакокинетические параметры тестируемых соединений в плазме крови мышей**

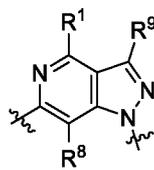
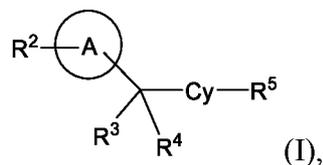
Исследуемое соединение	Способ введения	Абсорбция при пероральном введении
Соединение 1	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 2	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 8	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 12	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 14	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 16	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 21	в/ж (10 мг/кг)	Да
Соединение 22	в/ж (10 мг/кг)	Да

\* Примечание: в/ж — (внутрижелудочное) введение соединений.

[386] Вывод: соединения, синтезированные с помощью методики по настоящему изобретению, имеют хорошие характеристики абсорбции при пероральном введении у мышей.

### Формула изобретения

1. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где соединение выбрано из соединения, показанного в общей формуле (I),



где кольцо A выбрано из

каждый из  $R^1$  и  $R^9$  независимо выбран из H, галогена, циано,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила и  $C_{1-6}$ алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-6}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-6}$ алкила или цианозамещенного  $C_{1-6}$ алкила;

$R^8$  выбран из галогена, циано,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила и  $C_{1-6}$ алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-6}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-6}$ алкила или цианозамещенного  $C_{1-6}$ алкила;

$R^2$  выбран из  $C_{6-10}$ карбоцикла или 5-10-членного гетероцикла, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4  $R^{2a}$ ;

каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}$ алкил),  $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ ,  $-SO_2-C_{1-6}$ алкила,  $-SO_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкилтио,  $-Z-C_{3-6}$ циклоалкила или  $-Z-3-8$ -членного гетероцикла, где алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси или  $C_{3-6}$ циклоалкила, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила или  $C_{1-6}$ алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси

необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

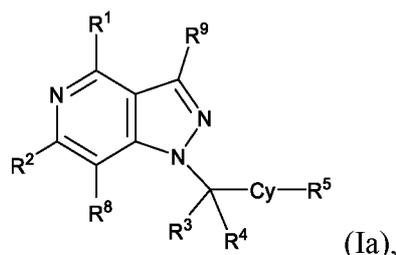
Su выбран из C<sub>3-12</sub>карбоцикла или 4-12-членного гетероцикла, и Su необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

R<sup>5</sup> выбран из -Z-C<sub>3-12</sub>карбоцикла или -Z-4-12-членного гетероцикла, и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>;

каждый R<sup>5a</sup> независимо выбран из H, галогена, OH, циано, NH<sub>2</sub>, NHC<sub>1-6</sub>алкила, N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -C<sub>1-4</sub>алкилен-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -C<sub>1-4</sub>алкилен-3-6-членного гетероцикла, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, -CONHC<sub>1-6</sub>алкила, -CONHC<sub>1-6</sub>алкокси, -CONHC<sub>3-6</sub>циклоалкила, -CONH-3-8-членного гетероцикла, -NHCO-C<sub>1-6</sub>алкила, -NHCO-C<sub>1-6</sub>алкокси, -NHCO-C<sub>3-6</sub>циклоалкила или -NHCO-3-8-членного гетероцикла, где алкил, алкилен, алкинил, алкокси, циклоалкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галогензамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, цианозамещенного C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, галогензамещенного C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

Z выбран из связи, O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub>алкил), C(=O)NH, NHC(=O), -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O- или C<sub>1-3</sub>алкилена.

2. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 1, где соединение, показанное в общей формуле (I), выбрано из соединения, показанного в общей формуле (Ia),



каждый из  $R^1$  и  $R^9$  независимо выбран из H, галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила и  $C_{1-4}$ алкокси, где алкил, алкенил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-4}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-4}$ алкила или цианозамещенного  $C_{1-4}$ алкила;

$R^8$  выбран из галогена, циано,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила и  $C_{1-4}$ алкокси, где алкил, алкинил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила и  $C_{1-4}$ алкокси; каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкил)$ ,  $N(C_{1-4}алкил)_2$ ,  $-SO_2-C_{1-4}алкила$ ,  $-SO_2-C_{3-6}циклоалкила$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{1-4}алкокси$ ,  $C_{1-4}алкилтио$ ,  $-Z-C_{3-6}циклоалкила$  или  $-Z-3-6-членного$  гетероцикла, где алкил, циклоалкил, алкокси, алкилтио или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{2-4}алкинила$ ,  $C_{1-4}алкокси$  или  $C_{3-6}циклоалкила$ , и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано и  $C_{1-4}$ алкила;

Cy выбран из моноциклического  $C_{3-6}циклоалкила$ , конденсированного  $C_{5-11}циклоалкила$ ,  $C_{5-11}спироциклоалкила$ , мостикового  $C_{5-11}циклоалкила$ , 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, 6-11-членного конденсированного гетероциклоалкила, 6-11-членного спирогетероциклоалкила, 6-11-членного мостикового гетероциклоалкила, бензольного кольца, бензо- $C_{4-6}$ карбоцикла, бензо-4-6-членного гетероцикла, 5-6-членного гетероароматического кольца или 8-10-членного конденсированного гетероароматического кольца, и Cy необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{2-4}алкинила$ ,  $C_{1-4}алкокси$ , галогензамещенного  $C_{1-4}алкила$ , гидроксилзамещенного  $C_{1-4}алкила$ , цианозамещенного  $C_{1-4}алкила$ ,  $C_{3-6}циклоалкила$  или 3-8-членного гетероцикла, где гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

$R^5$  выбран из  $-Z-C_{6-12}$ карбоцикла или  $-Z-5-12$ -членного гетероцикла, и  $R^5$  необязательно дополнительно замещен 0-4  $R^{5a}$ ,

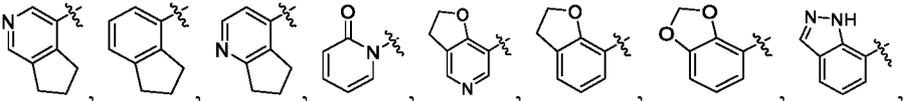
каждый  $R^{5a}$  независимо выбран из H, галогена, OH, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-C_{1-2}$ алкилен- $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-C_{1-2}$ алкилен-3-6-членного гетероцикла,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-6-членного гетероцикла, где алкил, алкилен, алкинил, алкокси, циклоалкил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHC_{1-4}$ алкила,  $-C(=O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси, галогензамещенного  $C_{1-4}$ алкила, гидроксилзамещенного  $C_{1-4}$ алкила, цианозамещенного  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, галогензамещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N.

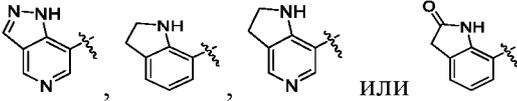
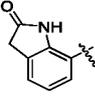
3. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 2, где

каждый из  $R^1$  и  $R^9$  независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила или этила;

$R^8$  выбран из F, Cl, Br, I, CN, метила, этила, этинила, метокси или этокси;

$R^2$  выбран из фенила, пиридина, пиримидина, пиррола, пиразола, имидазола, фурана, тиофена, тиазола или оксазола, где фенил, пиридин, пиримидин, пиррол, пиразол, имидазол, фуран, тиофен, тиазол или оксазол необязательно дополнительно замещены 0-4  $R^{2a}$ ;

или  $R^2$  выбран из 

 или , и  $R^2$  необязательно дополнительно замещен 0-4  $R^{2a}$ ;

каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из H, F, Cl, Br, I или циано, или каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:  $-SO_2$ -метила,  $-SO_2$ -этила,  $-SO_2$ -пропила,  $-SO_2$ -изопропила,  $-SO_2$ -циклопропила, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, метилтио, этилтио, пропилтио, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, азациклогексила, пиперазина, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, морфолина,  $-O$ -азетидинила,  $-O$ -азациклопентила,  $-O$ -азациклогексила,  $-O$ -оксетанила,  $-O$ -оксациклопентила,  $-O$ -оксациклогексила, -

OCH<sub>2</sub>-фенила, -OCH<sub>2</sub>-циклопропила, -OCH<sub>2</sub>-циклобутила, -OCH<sub>2</sub>-циклопентила, -OCH<sub>2</sub>-циклогексила, пиррола, пиразола, имидазола, тиазола, тиофена, фурана и оксазола, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-4</sub>алкокси и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

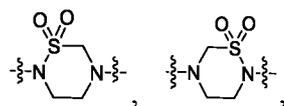
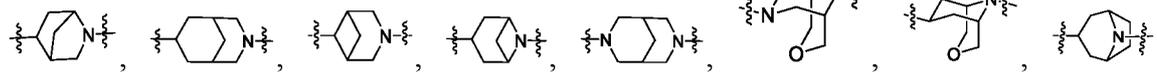
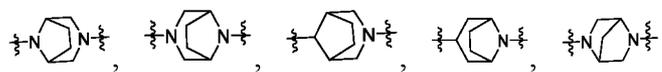
каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, метила и этила;

Su выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[2.2.2]октила, бицикло[1.1.1]пентила, конденсированного с циклопентилом циклопентила, циклобутилспироциклогексила, циклобутилспироциклопентила, азетидинила, азапентила, азагексала, азетидинилспироциклобутила, азетидинилспироциклопентила, азетидинилспироциклогексила,

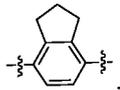
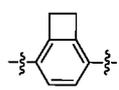
азетидинилспироазетидинила,

азетидинилспироазапентила,

азетидинилспироазагексала,



бензольного кольца, тиофена, фурана, пиррола, тиазола,

оксазола, пиразола, пиазина, пиаимидина, , , бензотиазола,

бензотиофена, бензофурана, бензоксазола, бензопиррола, бензопиазола,

бензимидазола, индолизина, пиаидинопиррола, пиаидиноимидазола,

пиаидинопиазола, пиаидиноимидазола, пиаидинопиазола, пиаидинотриазола или

2-пиаидона, и Su необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями,

выбранными из H, галогена, OH, =O, циано, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-</sub>

алкокси, галогензамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, гидроксилзамещенного C<sub>1-4</sub>алкила,

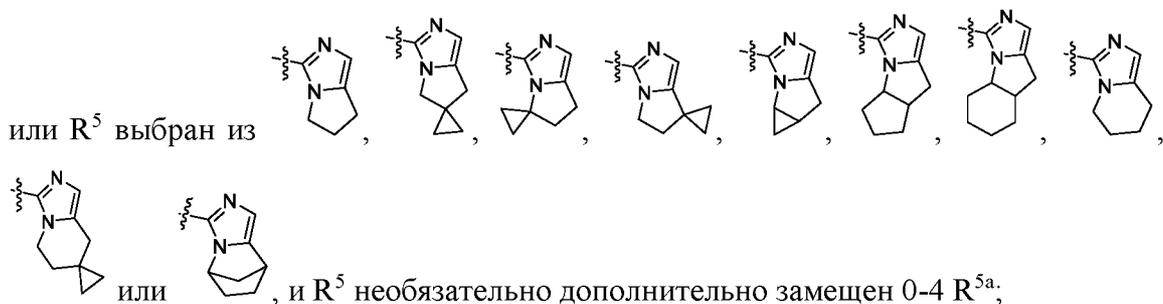
цианозамещенного C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла, где

гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S и N;

R<sup>5</sup> выбран из бензольного кольца, пиразола, пиррола, имидазола, тиазола,

пиаидина, пиаимидина, пиаизина или пиаизина, и R<sup>5</sup> необязательно

дополнительно замещен 0-4 R<sup>5a</sup>,

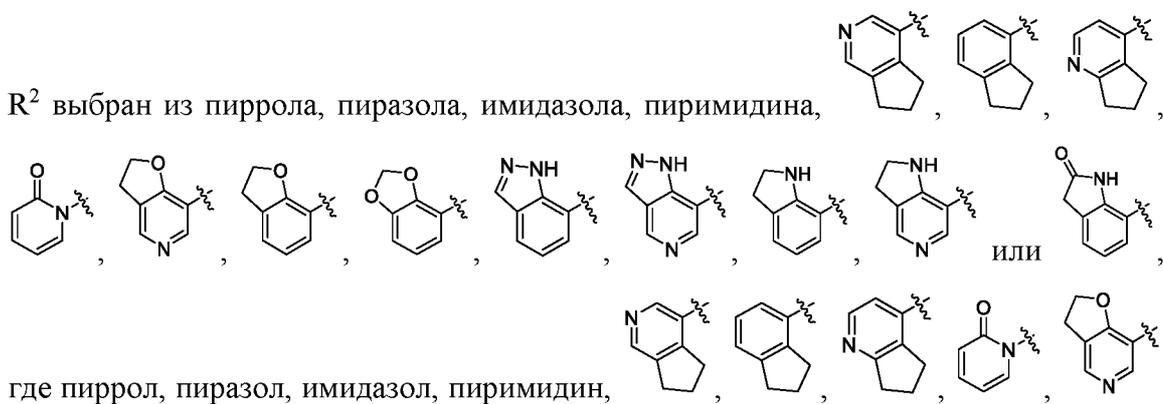


каждый  $R^{5a}$  независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, циано, метила, этила, пропила, изопропила, пропаргила, бутаргила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, азацклопентила, азацклогексила,  $-CH_2$ -циклопропила,  $-CH_2$ -циклобутила,  $-CH_2$ -циклопентила,  $-CH_2$ -циклогексила,  $-CH_2$ -оксетанила,  $-CH_2$ -оксациклопентила,  $-CH_2$ -оксациклогексила,  $-CH_2$ -азетидинила,  $-CH_2$ -азацклопентила или  $-CH_2$ -азацклогексила, где метил, этил, пропил, изопропил, пропаргил, бутаргил, метокси, этокси, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, оксетанил, оксациклопентил, оксациклогексил, азетидинил, азацклопентил или азацклогексил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, D, галогена, OH, =O, циано,  $NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила или галогензамещенного  $C_{3-6}$ циклоалкила.

4. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 3, где

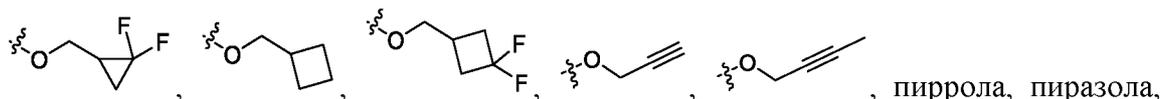
$R^1$  и  $R^9$  представляют собой H;

$R^8$  выбран из F, Cl, Br, CN, метила, этинила или метокси;

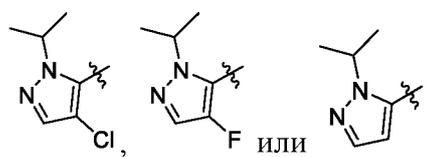


необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, -

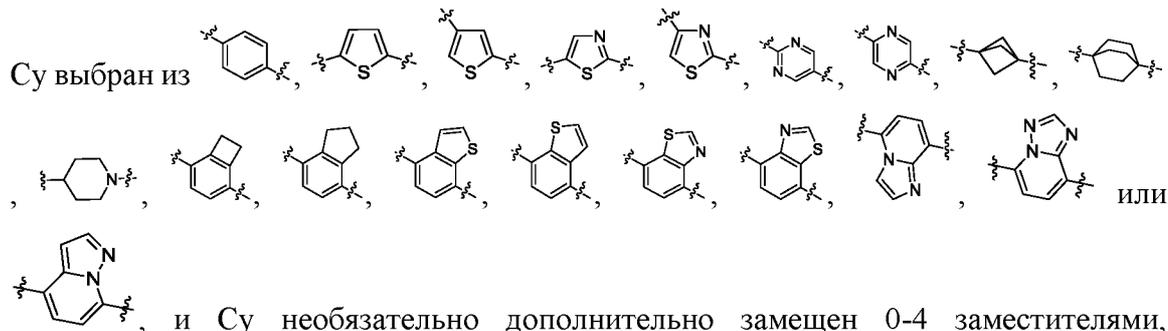
SO<sub>2</sub>-метила, -SO<sub>2</sub>-этила, -SO<sub>2</sub>-пропила, -SO<sub>2</sub>-изопропила, -SO<sub>2</sub>-циклопропила, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, -OCD<sub>3</sub>, метилтио, этилтио, пропилтио, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, азациклогексила, пиперазина, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, морфолина, -О-азетидинила, -О-азациклопентила, -О-азациклогексила, -О-оксетанила, -О-оксациклопентила, -О-оксациклогексила, -OCH<sub>2</sub>-фенила, -OCH<sub>2</sub>-циклопропила, -OCH<sub>2</sub>-циклобутила, -OCH<sub>2</sub>-циклопентила, -OCH<sub>2</sub>-циклогексила,



имидазола, тиазола, тиофена, фурана, оксазола,

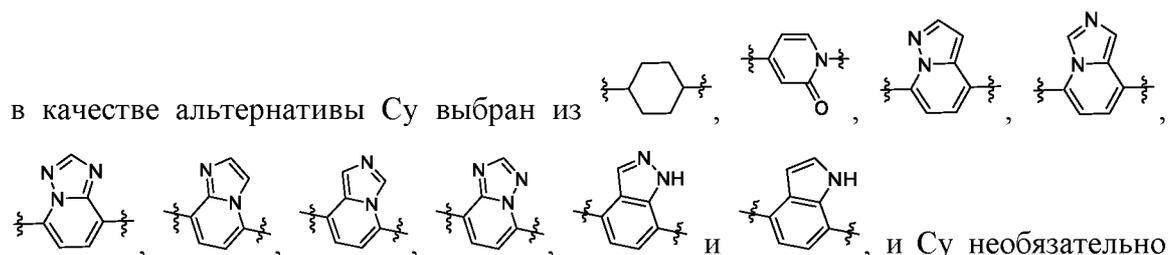


Су выбран из

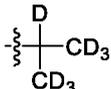


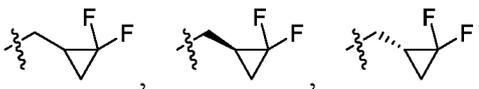
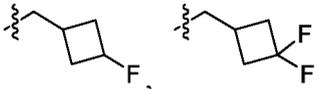
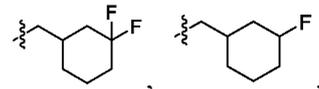
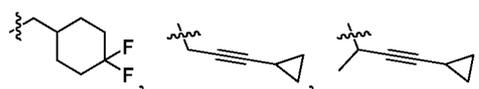
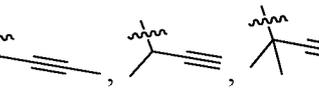
выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси или циклопропила;

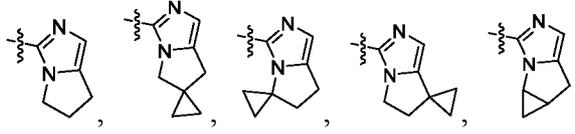
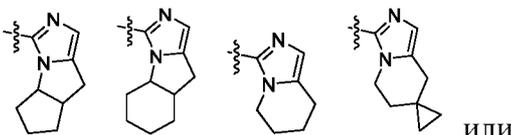
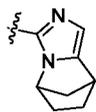
в качестве альтернативы Су выбран из



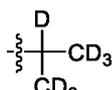
R<sup>5</sup> выбран из пиррола, пиразола или имидазола, и пиррол, пиразол или имидазол обязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-

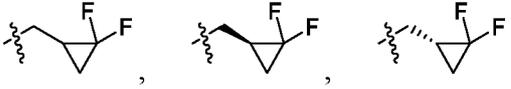
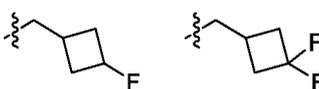
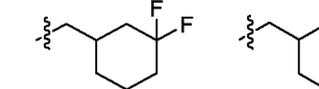
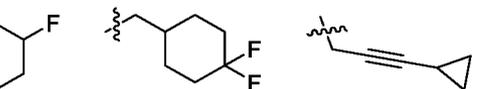
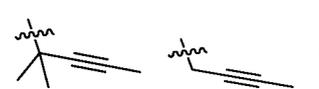
метилазетидинила, азациклопентила, азациклогексила, , -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -

CH<sub>2</sub>-азациклопентила, -CH<sub>2</sub>-азациклогексила, , , , , ,  или пропаргила;

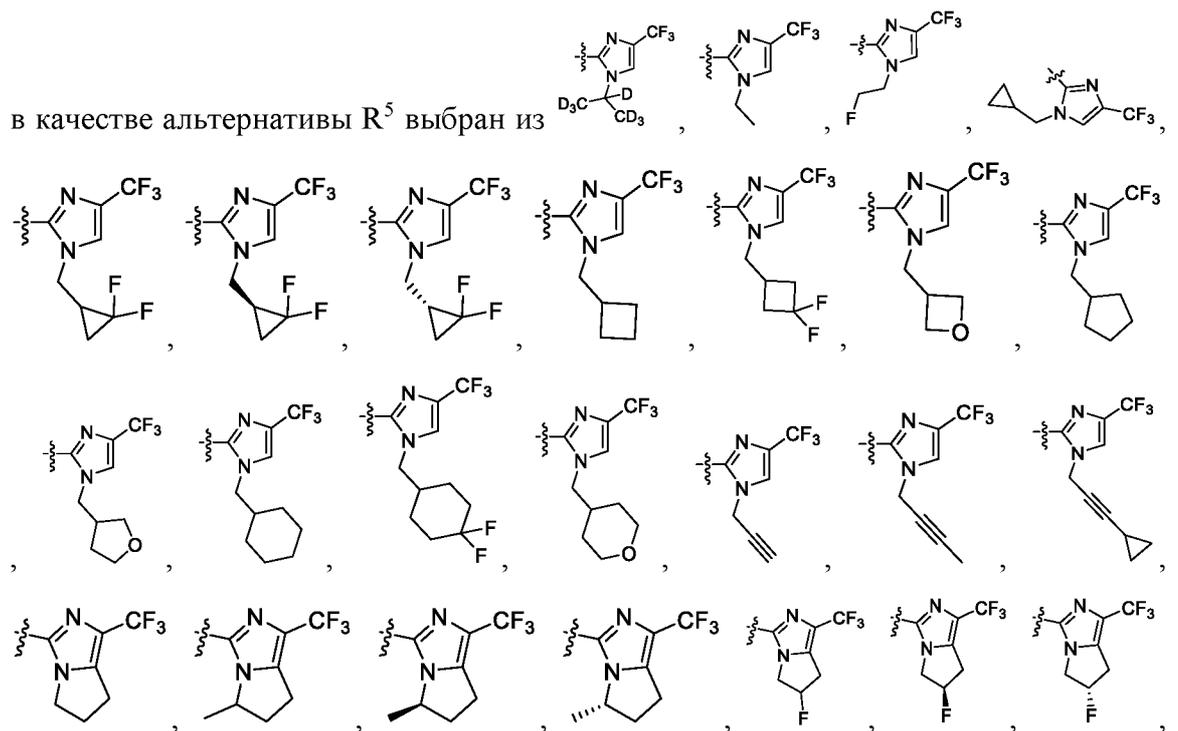
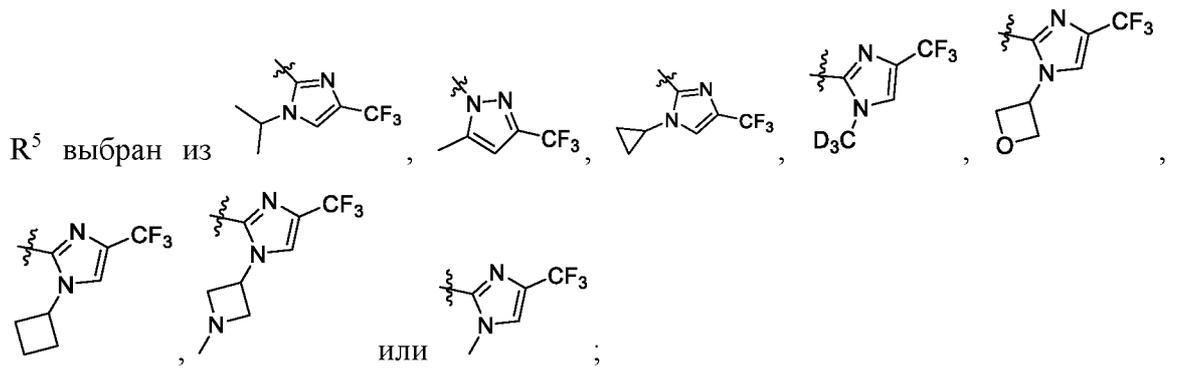
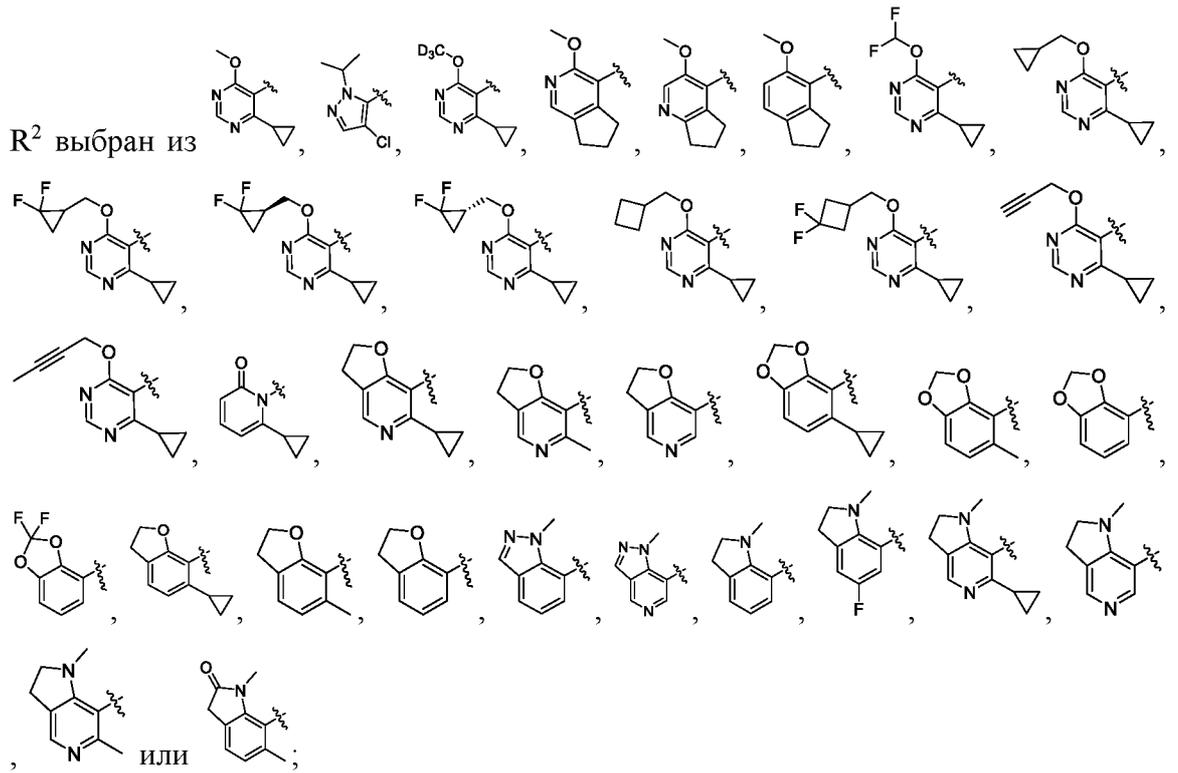
в качестве альтернативы R<sup>5</sup> выбран из ,  или , и R<sup>5</sup> необязательно дополнительно

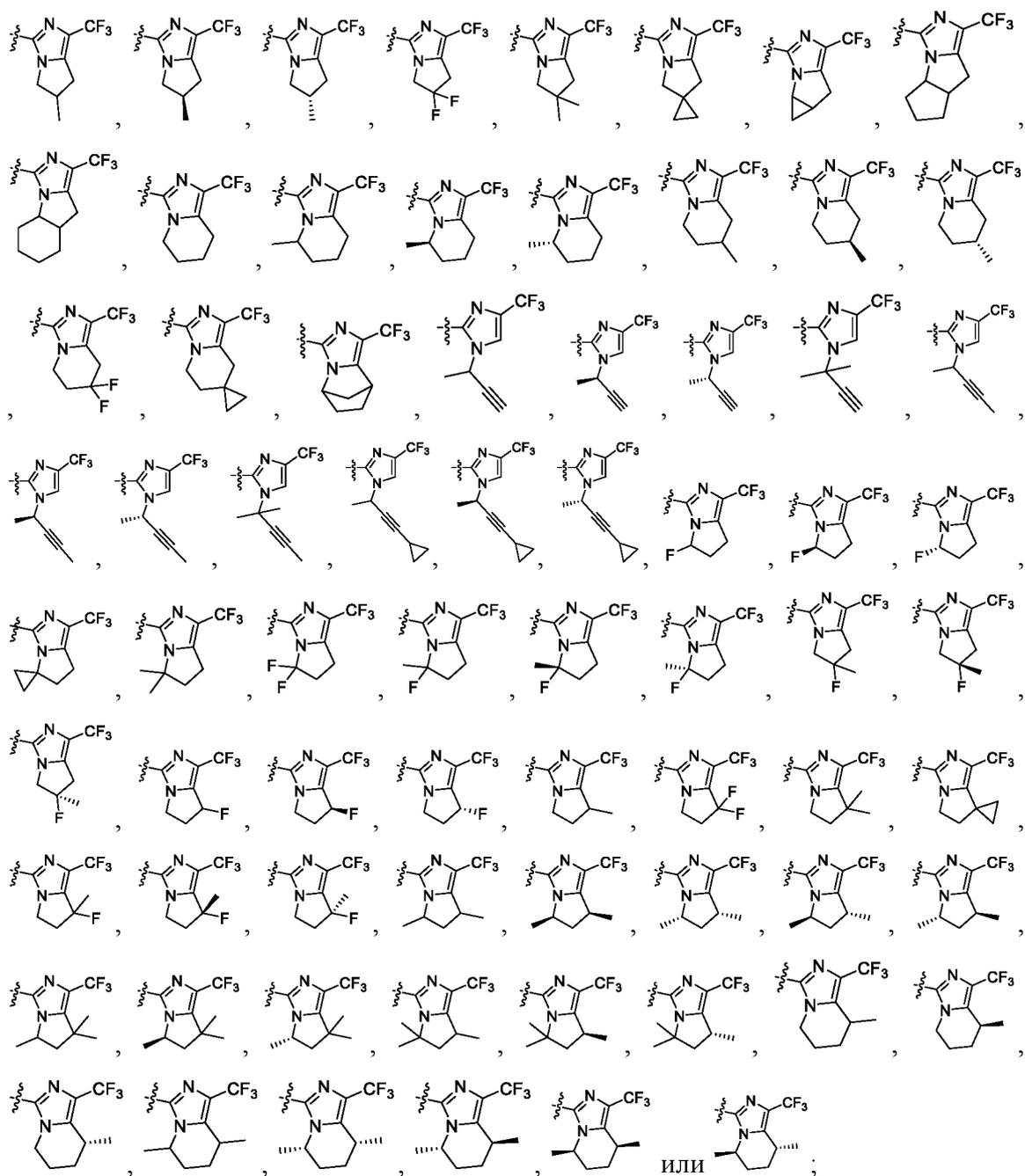
замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, циано, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, метила, этила, пропила, изопропила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетанила, оксациклопентила, оксациклогексила, азетидинила, N-метилазетидинила,

азациклопентила, азациклогексила, , -CH<sub>2</sub>-циклопропила, -CH<sub>2</sub>-циклобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопентила, -CH<sub>2</sub>-циклогексила, -CH<sub>2</sub>-оксетанила, -CH<sub>2</sub>-оксациклопентила, -CH<sub>2</sub>-оксациклогексила, -CH<sub>2</sub>-азетидинила, -CH<sub>2</sub>-

азациклопентила, -CH<sub>2</sub>-азациклогексила, , , , , ,  или пропаргила.

5. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 4, где





R<sup>8</sup> выбран из F или Cl.

6. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 1, где соединение выбрано из одной из структур, показанных в таблице E.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл по любому из пп. 1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая композиция или фармацевтический препарат, содержащие 1-1500 мг соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-6 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
9. Применение соединения или его стереоизомера, таутомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-6 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или экспрессией USP1.
10. Применение по п. 9, где заболевание выбрано из опухолей.
11. Способ лечения заболевания у млекопитающего, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-6, где терапевтически эффективное количество предпочтительно составляет 1-1500 мг, и заболевание предпочтительно представляет собой опухоль.