

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202492320 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.13

(22) Дата подачи заявки  
2023.03.17

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЙ СОБОЙ АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО  
ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202210266262.7; 202210724846.4;  
202211104540.5

(32) 2022.03.17; 2022.06.23; 2022.09.09

(33) CN

(86) PCT/CN2023/082178

(87) WO 2023/174406 2023.09.21

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ХАНСОХ БИОМЕДИКАЛ  
КО., ЛТД.; ЦЗЯНСУ ХАНСОХ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,  
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Гао Пэн, Цзэн Ми, Сунь Гуанцзюнь,  
Чэн Фэнчан, Сю Вэньхуа, Юй  
Вэньшэн (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибитору EGFR, представляющему собой азотсодержащее гетероциклическое производное, способу его получения и его применению. В частности, настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей данное соединение, и его применению в качестве ингибитора EGFR в лечении рака.

A1

202492320

202492320

A1

## ИНГИБИТОР, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЙ СОБОЙ АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

### 5 **Область техники**

Настоящее изобретение относится к области биомедицины и конкретно относится к ингибитору, представляющему собой азотсодержащее гетероциклическое производное, и способу его получения, и его применению.

### 10 **Предпосылки изобретения**

EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) является членом семейства ErbB трансмембранных рецепторных тирозинкиназ, который активируется путем связывания со своим лигандом, представленным эпидермальным фактором роста (EGF) или трансформирующим фактором роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ). Активированный EGFR образует гомодимеры на клеточной мембране или образует гетеродимеры с другими рецепторами семейства (такими как ErbB-2, ErbB-3 или ErbB-4), что приводит к фосфорилированию ключевых тирозиновых остатков в клетках с EGFR и активации последующих внутриклеточных сигнальных путей, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, выживаемости и антиапоптотической активности. Активирующие мутации, сверхэкспрессия или амплификация гена EGFR могут приводить к избыточной активации EGFR, обеспечивают ускорение трансформации клеток в опухолевые клетки и играют важную роль в пролиферации, инвазии, метастазировании и ангиопоэзе опухолевых клеток. Он представляет собой важную мишень для разработки противораковых лекарственных средств, особенно лекарственных средств для лечения рака легкого.

Низкомолекулярные ингибиторы EGFR первого поколения, включая gefитиниб (Iressa) и эрлотиниб (Tarceva), показали хорошую эффективность в лечении рака легкого и применялись в качестве лекарственных средств первой линии для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с EGFR-активирующими мутациями (в том числе L858R и delE746\_A750). Однако после 10-12 месяцев лечения с помощью низкомолекулярных ингибиторов EGFR первого поколения почти у всех пациентов с NSCLC развивалась резистентность к низкомолекулярным ингибиторам первого поколения, и согласно механизму резистентности в более чем половине случаев это происходило вследствие вторичной мутации в остатке гена-привратника EGFR, T790M.

Осимертиниб (AZD9291) представляет собой ингибитор EGFR TKI третьего поколения, который характеризуется высокой частотой ответа и хорошим терапевтическим эффектом против устойчивости к лекарственному средству, обусловленной мутацией T790M EGFR. Он получил ускоренное одобрение в FDA США в ноябре 2015 года и является клинически эффективным в лечении пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с обуславливающей устойчивостью к лекарственному средству мутацией T790M EGFR. Хотя с применением осимертиниба был достигнут значительный успех в клиническом лечении немелкоклеточного рака легкого с мутацией T790M EGFR, у пациентов все еще неизбежно развивается устойчивость к лекарственному средству после 9-14 месяцев лечения. В исследованиях было показано, что вплоть до 20% - 40% пациентов устойчивы к лекарственному средству вследствие мутации C797S EGFR. Мутация C797S EGFR вызывает изменение цистеина в положении 797 на серин, что приводит к неспособности осимертиниба образовывать ковалентную связь с белком EGFR, таким образом обуславливая устойчивость к лекарственному средству. В настоящее время не существует эффективных клинических ингибиторов, нацеливающих на обуславливающую устойчивость к лекарственному средству мутацию C797S EGFR. Следовательно, существует большая необходимость в разработке новых высокоактивных ингибиторов EGFR для решения проблемы устойчивости к лекарственному средству, обусловленной мутацией C797S EGFR.

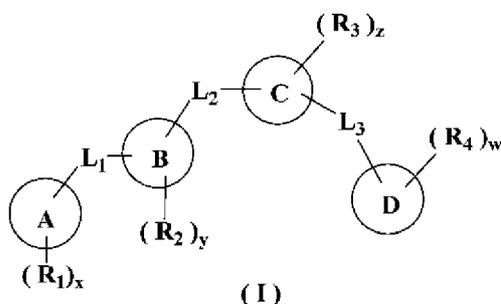
Novartis заявил о соединении EAI0450, аллостерическом ингибиторе EGFR, нацеливаемом на обуславливающую устойчивость к лекарственному средству мутацию C797S EGFR. При объединении с моноклональными антителами к EGFR, такими как цетуксимаб, продемонстрированы хорошие противоопухолевые эффекты в модели фармакодинамики *in vivo* на мышах с мутациями L858R/T790M/C797S. Однако, в качестве отдельного лекарственного средства данное соединение не эффективно и не способно подавлять обуславливающую устойчивость к лекарственному средству мутацию C797S EGFR (включая deIE746\_A750) и не было включено в клиническое исследование. В 2017 году Ken Uchibori et al. заявили, что комбинация бригаиниба (AP26113) и моноклональных антител к EGFR (таких как цетуксимаб) может решить проблему устойчивости к лекарственному средству в отношении ингибиторов EGFR третьего поколения, обусловленной мутацией C797S. В фармакодинамической модели на мышах PC9 (EGFR-C797S/T790M/de119) продемонстрирована хорошая противоопухолевая эффективность. Однако, в случае бригаиниба в качестве отдельного лекарственного средства также стоят лицом перед проблемой низкой активности *in vitro* и отсутствия

значительной противоопухолевой активности *in vivo*, и дополнительное клиническое изучение проведено не было.

Рак легкого представляет собой серьезное заболевание, которое угрожает здоровью человека, и смертность в результате его стоит на первом месте среди злокачественных опухолей. В Китае частота возникновения рака легкого увеличивается из года в год при приблизительно 700000 новых случаев каждый год. На случаи рака легкого с активирующими мутациями EGFR в Китае приходится приблизительно 35% от всех случаев NSCLC. Применение ингибиторов EGFR первого или третьего поколения может обеспечить достижение хороших терапевтических эффектов, но могут возникнуть новые обуславливающие устойчивость к лекарственному средству мутации на более поздних стадиях. Следовательно, разработка нового поколения ингибиторов EGFR без развития устойчивости к лекарственному средству имеет огромное клиническое и коммерческое значение.

### 15 Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление соединения, представленного общей формулой (I), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где соединение, представленное общей формулой (I), характеризуется следующей структурой:



20 где

каждое из кольца А, кольца В, кольца С и кольца D независимо выбрано из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила;

каждый из  $L_1$ ,  $L_2$  и  $L_3$  независимо выбран из связи, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ ,  $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ ,  $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ ,  $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ ,  $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ ,  $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ ,  $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$ ,  $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$ ,  $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n}-$ ,  $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$ ,  $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_m-$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$  или  $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$ ;

$R_1$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, дейтероалкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены; или два  $R_1$  присоединены к атомам между ними с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_2$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_3$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_4$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

или где один  $R_2$  и один  $R_4$  присоединены к атомам между ними с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

каждый из  $R_{aa}$ ,  $R_{bb}$  и  $R_{cc}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксилалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил,

алкинил, алкокси, гидроксилалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

x равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

y равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

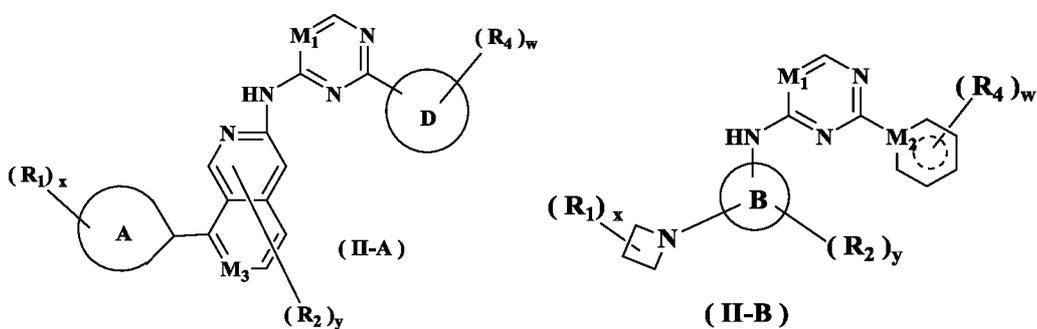
5 z равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

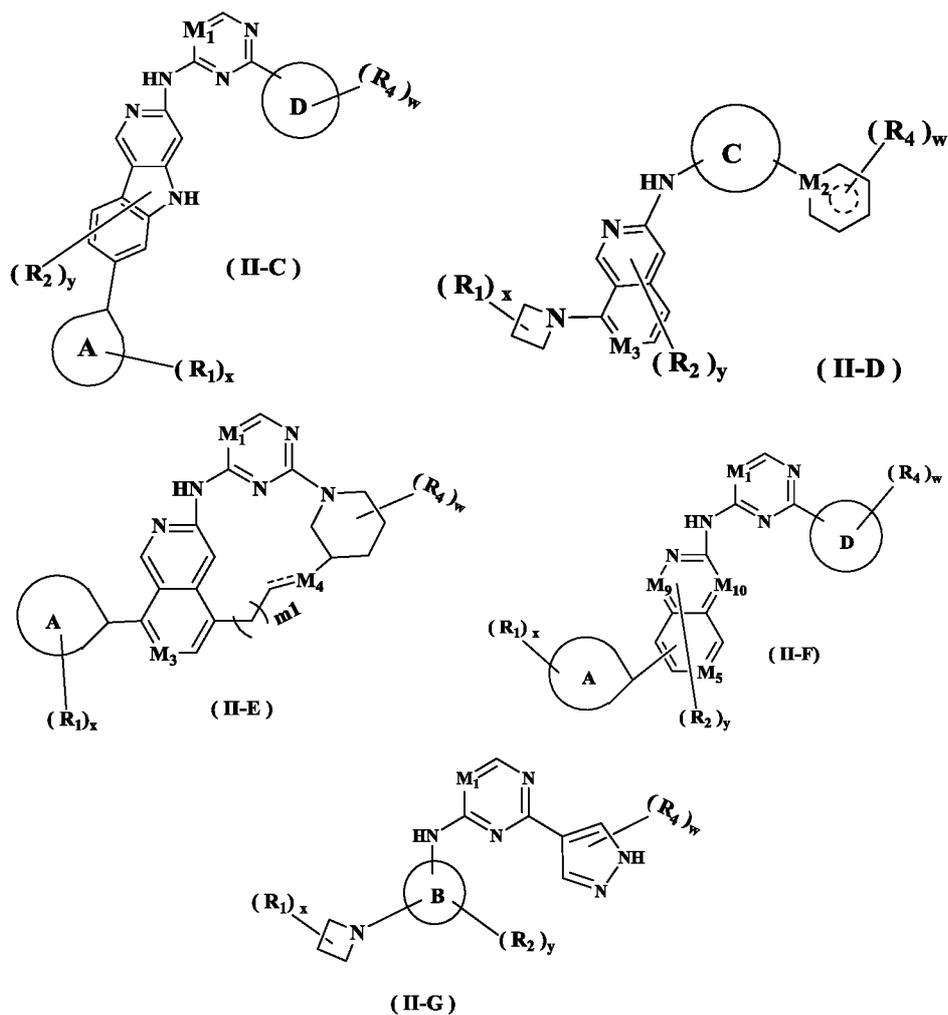
w равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и каждый из p, m, n, n1, n2, n3, n4 и n5 независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) дополнительно представлено общей формулой (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F)

10 или (II-G):





где



5  $\text{C}_3\text{-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле

$\text{---}$  //  $\text{---}$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$\text{M}_1$  представляет собой C, N или CH;

$\text{M}_2$  представляет собой N, NH, CH,  $\text{CH}_2$ , O или S;

$\text{M}_3$  представляет собой N или CH;

10  $\text{M}_4$  представляет собой N, NH, CH,  $\text{CH}_2$ , O или S;

$\text{M}_5$  представляет собой N или CH;

$\text{M}_9$  представляет собой N или CH;

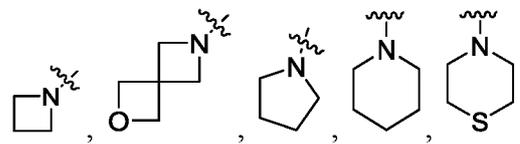
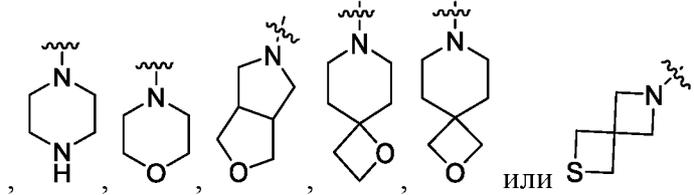
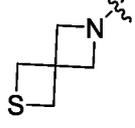
$\text{M}_{10}$  представляет собой N или CH;

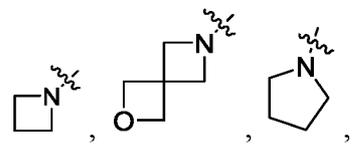
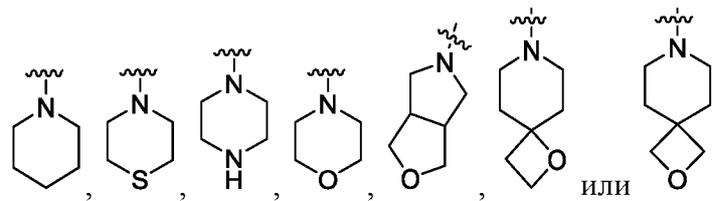
$m_1$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4.

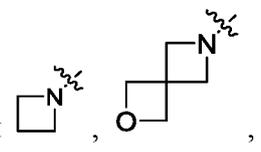
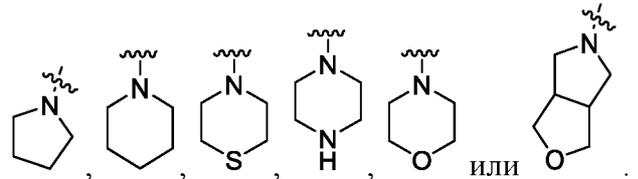
15 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо A выбрано из  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле

независимо выбраны из азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; или кольцо А отсутствует,  $L_1$  и  $R_1$  непосредственно соединены;

- предпочтительно кольцо А выбрано из  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила; где гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно кольцо А представляет собой 4-10-членный гетероциклил; более предпочтительно кольцо А представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, 7-9-членный спирогетероциклил или 8-10-членный конденсированный гетероциклил;

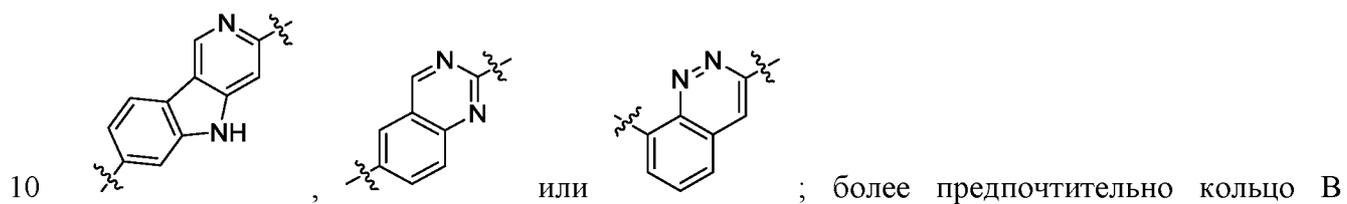
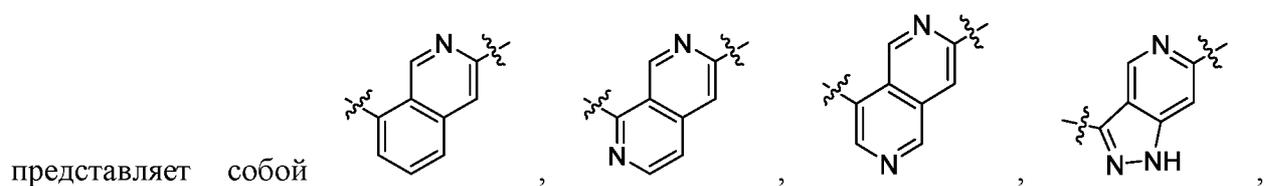
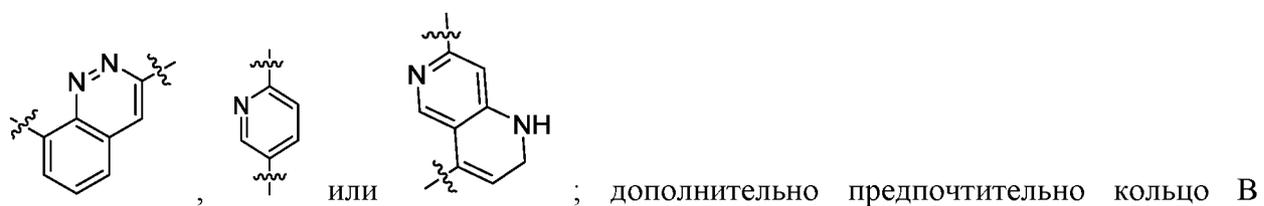
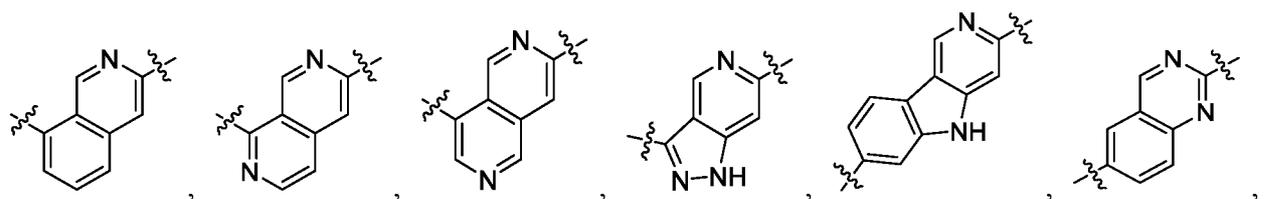
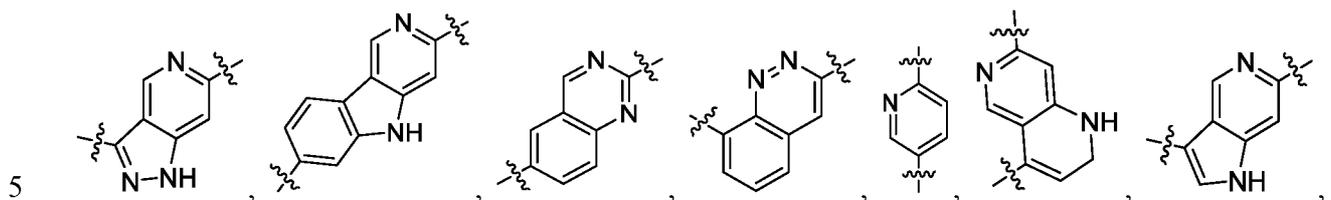
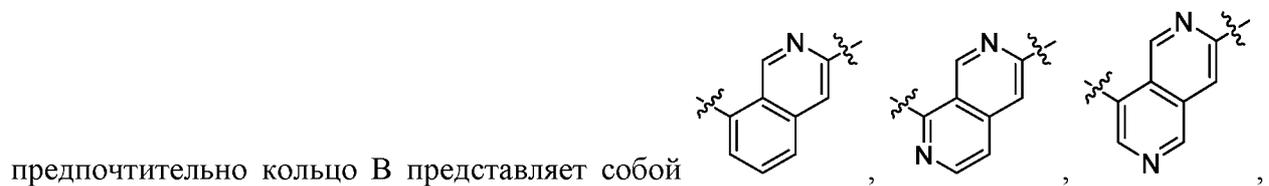
более предпочтительно кольцо А представляет собой ,  или ; более предпочтительно ;

дополнительно предпочтительно кольцо А представляет собой ,  или 

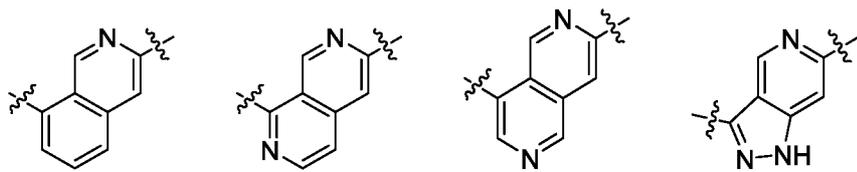
- и еще дополнительно предпочтительно кольцо А представляет собой , .

- В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В выбрано из  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила; где гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов

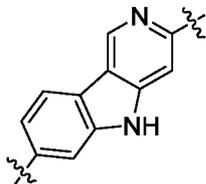
независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно 5-14-членный гетероарил и гетероарил представляют собой моноциклическое или конденсированное кольцо; предпочтительно 8-14-членный гетероарил;



представляет собой

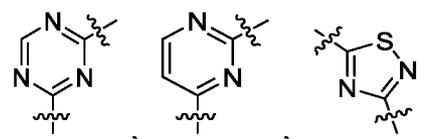


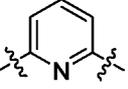
или

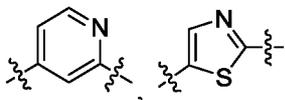


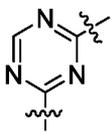
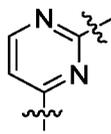
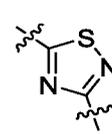
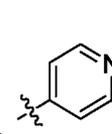
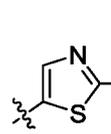
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо С выбрано из  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила; где гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил;

более предпочтительно кольцо С представляет собой

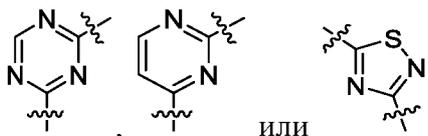


10 или ; более предпочтительно кольцо С представляет собой



, , ,  или ; еще более предпочтительно кольцо

С представляет собой



или

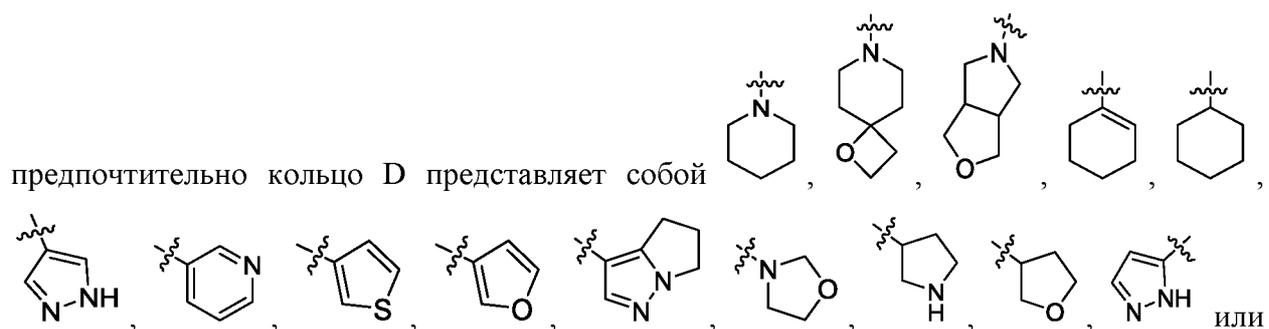
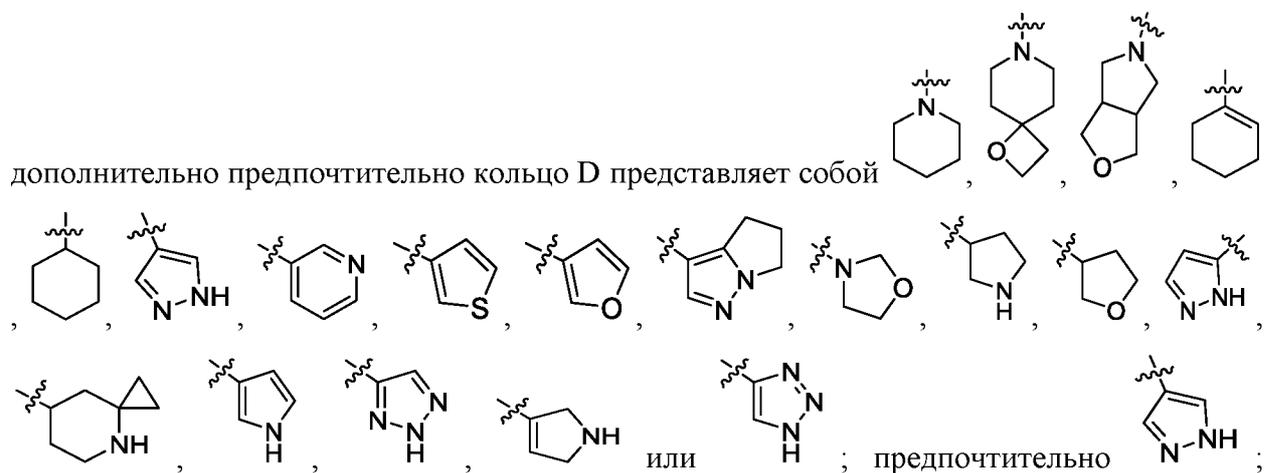
15 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо D выбрано из  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила; где гетероатомы в 3-12-членном гетероциклиле и 5-14-членном гетероариле независимо выбраны из азота, кислорода, серы и фосфора, и число гетероатомов независимо равняется 1, 2, 3 или 4; предпочтительно кольцо D представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-8-членный гетероарил;

20 более предпочтительно кольцо D представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный гетероарил; при этом 5-8-членный гетероциклил выбран из 5-

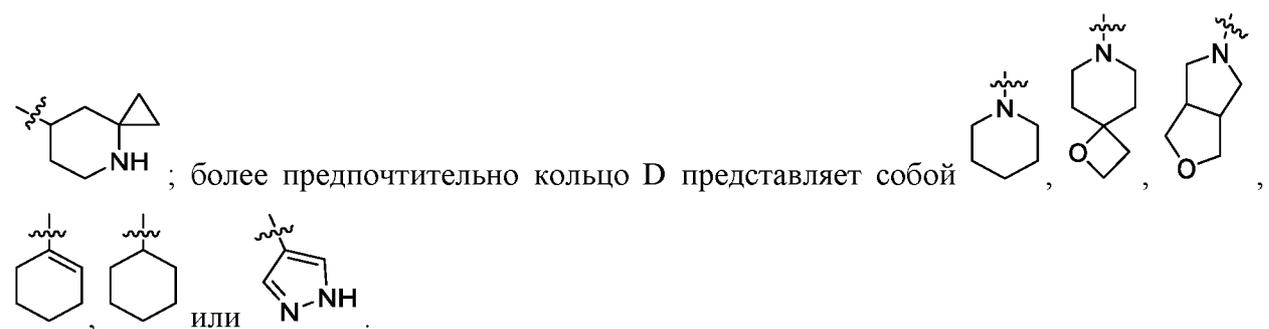
6-членного моноциклического гетероцикла, 7-8-членного спирогетероцикла или 7-8-членного конденсированного гетероцикла;

более предпочтительно кольцо D представляет собой 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 5-6-членный моноциклический гетероцикл, 7-8-членный

5 спирогетероцикл или 7-8-членный конденсированный гетероцикл;

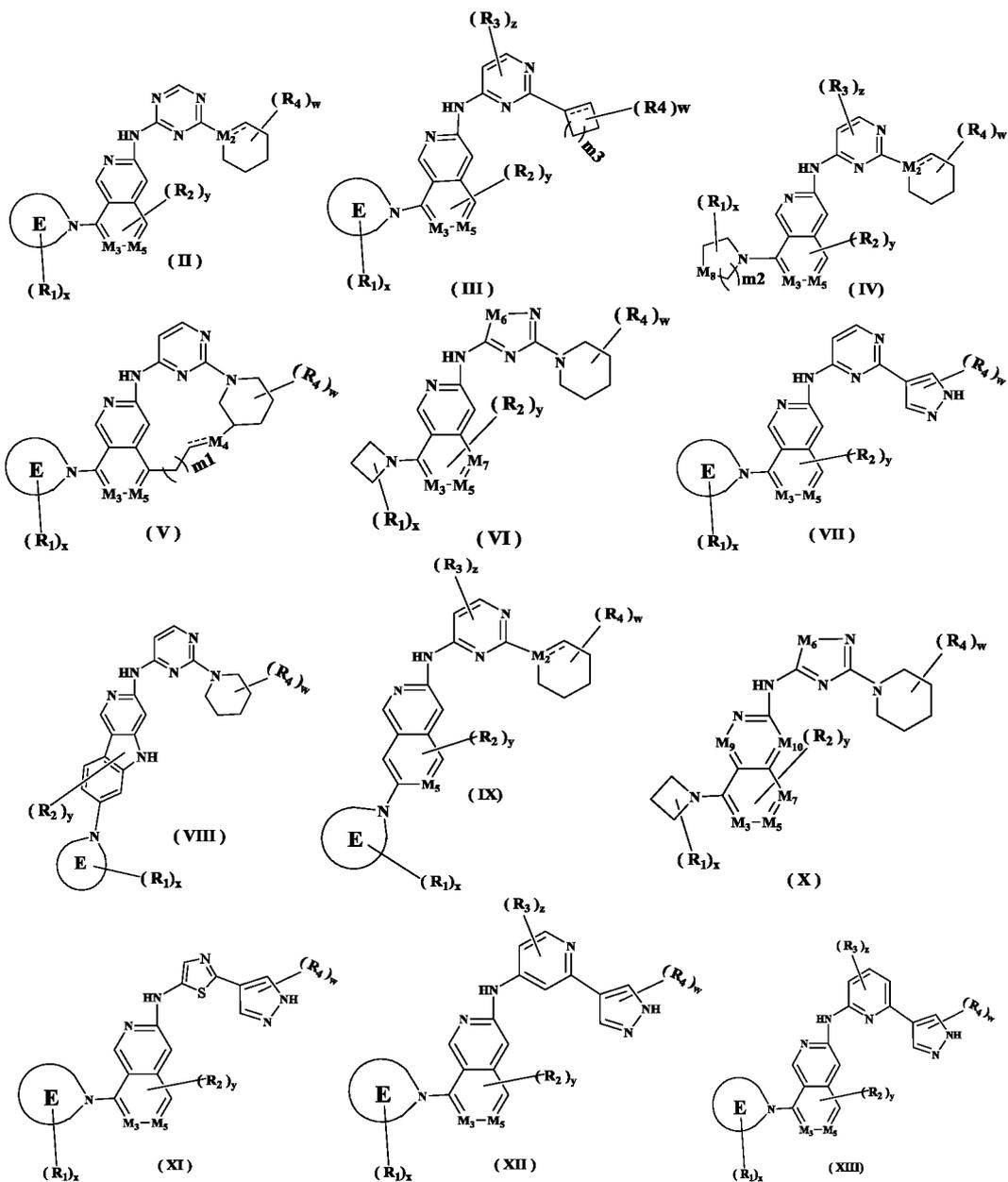


10



15

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) дополнительно представлено общей формулой (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) или (XIV):



5 где  $\equiv$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

$M_1$  представляет собой C, N или CH;

$M_2$  представляет собой N, NH, CH,  $CH_2$ , O или S;

$M_3$  представляет собой N или CH;

$M_4$  представляет собой N, NH, CH,  $CH_2$ , O или S;

10  $M_5$  представляет собой N или CH;

$M_6$  представляет собой S или  $CH=CH$ ;

$M_7$  представляет собой связь, N, NH или CH;

$M_8$  представляет собой NH,  $CH_2$ , O или S;

$M_9$  представляет собой N или CH;

15  $M_{10}$  представляет собой N или CH;

кольцо E представляет собой 4-10-членный гетероцикл; предпочтительно кольцо E представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O, S или P; m1 равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

m2 равняется 1, 2 или 3;

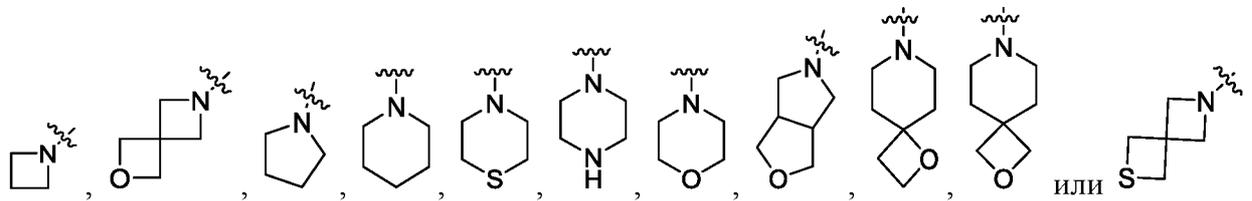
5 и m3 равняется 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения для общей формулы (VI), в случае если M<sub>6</sub> представляет собой CH=CH, и M<sub>7</sub> представляет собой CH, R<sub>1</sub> не представляет собой замещенный или незамещенный -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>.

10 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения для общей формулы (VI), в случае если M<sub>6</sub> представляет собой CH=CH, и M<sub>7</sub> представляет собой CH, R<sub>1</sub> не представляет собой -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения для общей формулы (VI), в случае если M<sub>6</sub> представляет собой CH=CH, и M<sub>7</sub> представляет собой CH, R<sub>1</sub> не представляет собой -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CHCH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

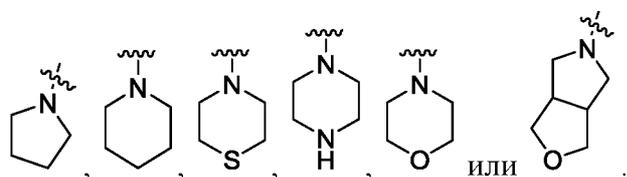
15 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо E выбрано из 4-6-членного моноциклического гетероцикла, 7-9-членного спирогетероцикла или 8-10-членного сочлененного гетероцикла; предпочтительно кольцо E представляет собой



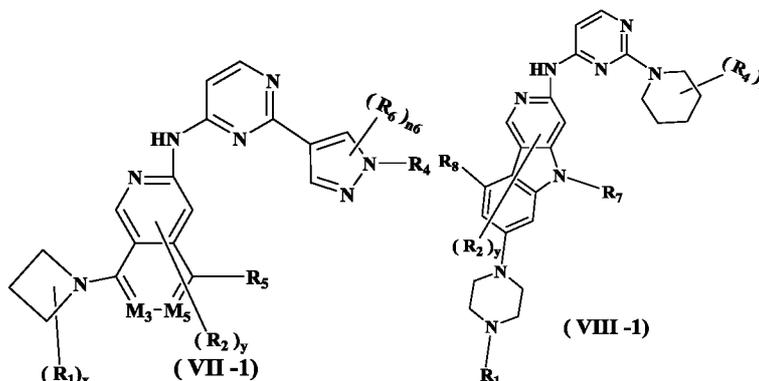
более предпочтительно ; предпочтительно кольцо E представляет собой ,

20 , , , , , , , или ; и дополнительно

предпочтительно кольцо E представляет собой следующую группу: , ,



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-1) или (VIII-1):



где  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ дейтероалкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила; предпочтительно  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила; более предпочтительно  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо выбраны из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила; и  $p_b$  равняется 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_6$  представляет собой метил, дейтерированный метил, фтор или хлор.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_5$  и  $R_7$  независимо представляют собой метил, этил, н-пропил или изопропил, предпочтительно изопропил.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_8$  представляет собой  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CHF_2$ ,  $-OCH_2CH_2F$ ,  $-OCHF_2CF_3$  или  $-OCF_2CF_3$ , предпочтительно  $-OCH_2CF_3$ .

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $p_b$  равняется 0.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $L_1$  выбран из связи, замещенного или незамещенного  $C_{2-6}$ алкенила, замещенного или незамещенного  $C_{2-6}$ алкинила,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nC(O)(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ ,  $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}(CH_2)_{n1}-$ ,  $-(CH_2)_n(CR_{aa}R_{bb})_{n2}-$ ,  $-(CR_{aa}R_{bb})_nO(CH_2)_{n1}-$ ,  $-(CH_2)_nO(CR_{aa}R_{bb})_{n1}-$ ,  $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}S(CH_2)_{n4}-$ ,  $-(CH_2)_nS(CR_{aa}R_{bb})_{n3}-$ ,  $-(CR_{aa}R_{bb})_{n3}(CH_2)_nNR_{cc}-$ ,  $-(CH_2)_nNR_{aa}(CR_{bb}R_{cc})_{n7}-$ ,  $-(CH_2)_nNR_{aa}C(O)-$ ,  $-(CH_2)_nP(O)_pR_{aa}-$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_m-$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_mNR_{aa}-$  и  $-(CH_2)_nNR_{aa}S(O)_m-$ ; предпочтительно связи.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_1$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-(CH_2)_nOR_a$ , -  
 5  $(CH_2)_nP(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-(CH_2)_nS(O)R_{aa}N(R_{aa})$ ,  $-(CH_2)_nN=S(O)(R_{aa})_2$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_mR_a$  или  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  
 10  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-S(O)R_{aa}N(R_{aa})$ ,  $-N=S(O)(R_{aa})_2$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$ ,  $-Se(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ; или два  $R_1$  присоединены к атомам между ними с образованием  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила и 5-14-членного гетероарила, и  
 15 при этом  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_1$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ , -  
 20  $S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  
 25  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$ ,  $-Se(O)_mR_{aa}$  или -  
 30  $C(O)R_{aa}$ ; или два  $R_1$  присоединены к атомам между ними с образованием  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила и 5-14-членного гетероарила, и при этом  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими

из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси или C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила;

предпочтительно R<sub>1</sub> выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила, 5-14-членного гетероарила, -OR<sub>a</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C<sub>6-14</sub>арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>дейтероалкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, -OR<sub>aa</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>;

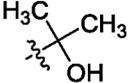
предпочтительно R<sub>1</sub> выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, -OR<sub>a</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C<sub>6-10</sub>арил и 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила, 5-10-членного гетероарила, -OR<sub>aa</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>;

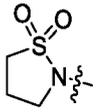
или два R<sub>1</sub> присоединены к атомам между ними с образованием C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила и 5-14-членного гетероарила, и при этом C<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C<sub>6-14</sub>арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси или C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила;

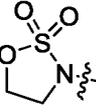
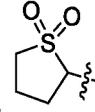
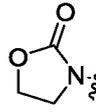
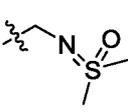
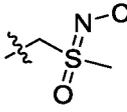
предпочтительно два R<sub>1</sub> присоединены к атомам между ними с образованием C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила, и при этом C<sub>3-10</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C<sub>6-10</sub>арил и 5-10-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими

из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксиль, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>-алкила, C<sub>2-3</sub>-алкенила, C<sub>2-3</sub>-алкинила, C<sub>1-3</sub>-алкокси и C<sub>1-3</sub>-гидроксиалкила.

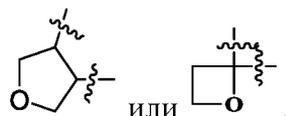
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Se(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>F, -NCH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -

5 NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, метил, водород, , метокси, циано, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CN)<sub>2</sub>, -

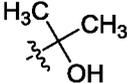
S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, оксо, гидроксил, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, ,

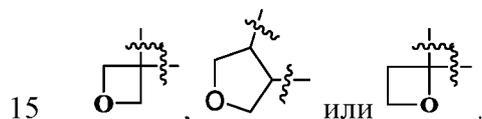
, , ,  или ; или два R<sub>1</sub> присоединены к атомам

между ними с образованием 3-12-членного гетероцикла, предпочтительно ,

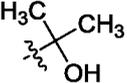


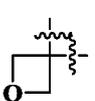
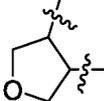
10 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> представляет собой -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Se(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>F, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, метил,

водород, , метокси, циано, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CN)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, оксо, гидроксил, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>P(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>; или два R<sub>1</sub> присоединены к атомам между ними с образованием 3-12-членного гетероцикла, предпочтительно

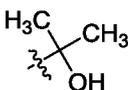


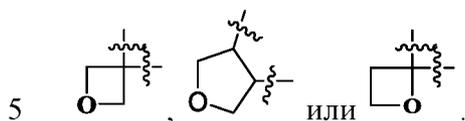
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>1</sub> представляет собой

-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Se(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, метил, водород, , метокси, циано, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, -CH(CN)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, оксо, гидроксил, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>P(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; или два R<sub>1</sub> присоединены к атомам между ними с образованием 3-12-

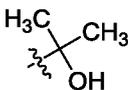
20 членного гетероцикла, предпочтительно ,  или .

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_1$  представляет собой

$-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , метил, водород, , метокси, циано,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , оксо, гидроксил,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ; или два  $R_1$  присоединены к атомам между ними с образованием 3-12-членного гетероцикла, предпочтительно



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_1$  представляет собой

$-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , метил, водород, , метокси, циано,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , оксо, гидроксил,  $-\text{COCH}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ; или два  $R_1$  присоединены к атомам между

ними с образованием 3-12-членного гетероцикла, предпочтительно .

10 В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $L_2$  выбран из связи, замещенного или незамещенного  $\text{C}_{2-6}$ алкенила, замещенного или незамещенного  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_{aa}(\text{CH}_2)_{n1}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n2}-$ ,  $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_n(\text{CH}_2)_{n1}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n1}-$ ,  $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n3}\text{S}(\text{CH}_2)_{n4}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n3}-$ ,  $-(\text{CR}_{aa}\text{R}_{bb})_{n3}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{cc}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}(\text{CR}_{bb}\text{R}_{cc})_{n1}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{C}(\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})_p\text{R}_{aa}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{NR}_{aa}-$  и  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{aa}\text{S}(\text{O})_m-$ ; предпочтительно  $-\text{NH}-$ .

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_2$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла,  $\text{C}_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , и при этом amino,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл,  $\text{C}_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла,  $\text{C}_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-\text{OR}_{aa}$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ ; предпочтительно  $R_2$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-3}$ алкенила,  $\text{C}_{2-3}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, 3-

25

10-членного гетероцикла, C<sub>6-12</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, -OR<sub>a</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероцикл, C<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или  
 5 несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-2</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, 5-10-членного гетероарила, -OR<sub>aa</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>; более предпочтительно R<sub>2</sub> представляет собой изопропил, циано, трифторметил или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 10 дополнительно предпочтительно R<sub>2</sub> представляет собой изопропил или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>2</sub> представляет собой оксо, фтор, изопропил, циано, трифторметил, -NHCH(CH)<sub>3</sub> или -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения L<sub>3</sub> выбран из связи, замещенного или незамещенного C<sub>2-6</sub>алкенила, замещенного или незамещенного C<sub>2-6</sub>алкинила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n2</sub>-,  
 15 -(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n1</sub>-, -(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n3</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>n4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n3</sub>-, -(CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>)<sub>n3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>cc</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>(CR<sub>bb</sub>R<sub>cc</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>P(O)<sub>p</sub>R<sub>aa</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>NR<sub>aa</sub>- и -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>S(O)<sub>m</sub>-; предпочтительно связи.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>3</sub> выбран из  
 20 водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, C<sub>6-14</sub>арила, 5-14-членного гетероарила, -OR<sub>a</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>дейтероалкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, C<sub>6-14</sub>арил и 5-14-членный гетероарил могут  
 25 быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>дейтероалкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, C<sub>6-12</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, -OR<sub>aa</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>; предпочтительно R<sub>3</sub>  
 30 независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C<sub>6-12</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, -OR<sub>a</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил,

С<sub>1-3</sub>алкокси, С<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, С<sub>3-10</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероцикл, С<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, С<sub>1-3</sub>алкила, С<sub>2-3</sub>алкенила, С<sub>2-3</sub>алкинила, С<sub>1-3</sub>дейтероалкила, С<sub>1-3</sub>галогеналкила, С<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-С<sub>1-3</sub>алкокси, С<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, С<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, С<sub>6-10</sub>арила, 5-10-членного гетероарила, -OR<sub>aa</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>; или R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> соединены с образованием 5-10-членного гетероцикла; более предпочтительно R<sub>3</sub> представляет собой водород.

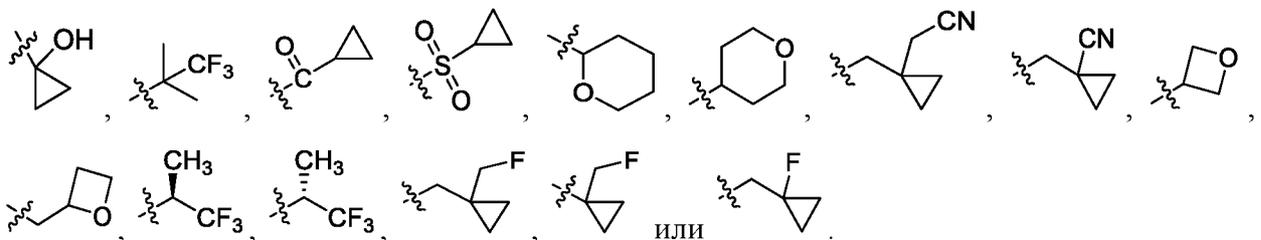
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения -R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>- представляет собой -OCH<sub>2</sub>-.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>3</sub> выбран из водорода, метокси, метила, фтора, хлора, брома, трифторметила, циано, циклопропила или -COCH<sub>3</sub>.

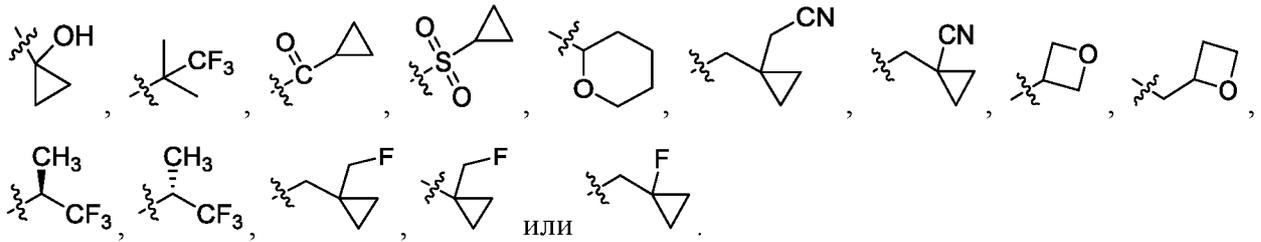
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения R<sub>4</sub> выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, С<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, С<sub>6-14</sub>арила, 5-14-членного гетероарила, -OR<sub>a</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, С<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, С<sub>6-14</sub>арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими R<sub>4-1</sub>; R<sub>4-1</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>1-6</sub>дейтероалкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, С<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, С<sub>6-12</sub>арила, 5-12-членного гетероарила, -OR<sub>aa</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>; необязательно R<sub>4-1</sub> замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>1-6</sub>дейтероалкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, С<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, С<sub>6-12</sub>арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>1-6</sub>дейтероалкил, С<sub>1-6</sub>галогеналкил, С<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-С<sub>1-6</sub>алкокси и С<sub>1-6</sub>гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>1-6</sub>дейтероалкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-С<sub>1-6</sub>алкокси или С<sub>1-6</sub>гидроксиалкила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_4$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил,  $C_{6-12}$ арил и 5-10-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4-1}$ ;  $R_{4-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ; необязательно  $R_{4-1}$  замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила.

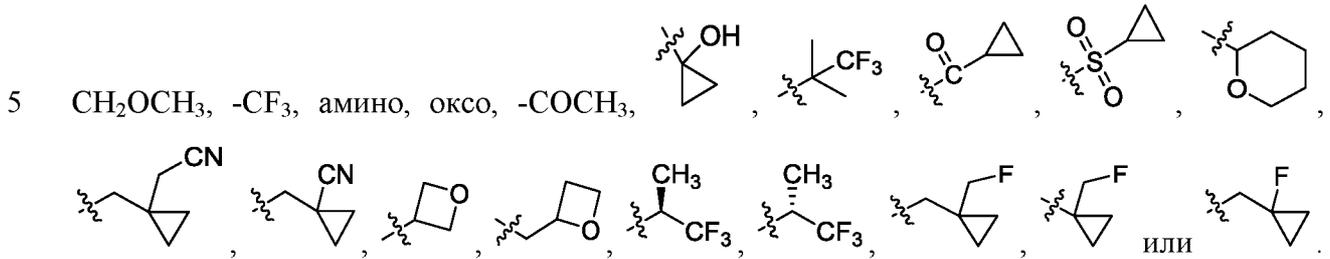
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_4$  представляет собой фтор, хлор, метил, гидроксил, метокси, нитро, оксо,  $-CD_3$ ,  $-OCD_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ , водород,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ , amino, оксо,  $-COCH_3$ , циклопропил,



В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_4$  представляет собой фтор, хлор, метил, гидроксил, метокси, нитро, оксо,  $-OCD_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ , водород,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ , amino, оксо,  $-COCH_3$ , циклопропил,

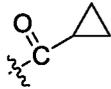
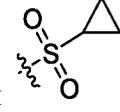


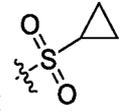
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_4$  представляет собой фтор, метил, гидроксил, метокси,  $-\text{OCD}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ , водород, -

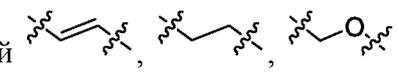


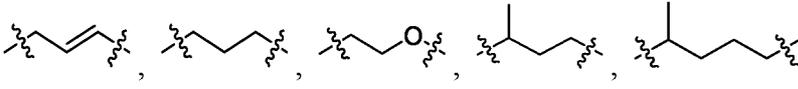
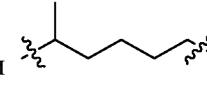
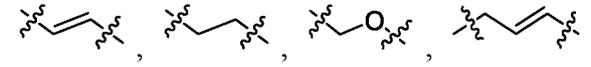
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_4$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-  
 10 членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , и при этом amino,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $\text{C}_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода,  
 15 дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-\text{OR}_{aa}$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ ; предпочтительно  $R_4$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-3}$ алкенила,  $\text{C}_{2-3}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , и при этом amino,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{2-3}$ алкенил,  $\text{C}_{2-3}$ алкинил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил,  $\text{C}_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или  
 25 несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-3}$ алкенила,  $\text{C}_{2-3}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-10}$ арила, 5-10-членного гетероарила,  $-\text{OR}_{aa}$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ ; более

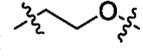
предпочтительно  $R_4$  представляет собой фтор, метил, гидроксил, метокси,  $-OCD_3$ ,

водород,  или  ; дополнительно предпочтительно  $R_4$  представляет собой

фтор, метил, гидроксил, метокси,  $-OCD_3$ , водород или .

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения один  $R_2$  и один  $R_4$   
 5 присоединены к атомам между ними с образованием  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, и  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила; где предпочтительно  $-R_2-R_4-$  представляет собой ,

 или  ; где более предпочтительно  $-R_2-R_4-$  представляет собой ,

15  или .

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил, 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила. Предпочтительно  $R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-

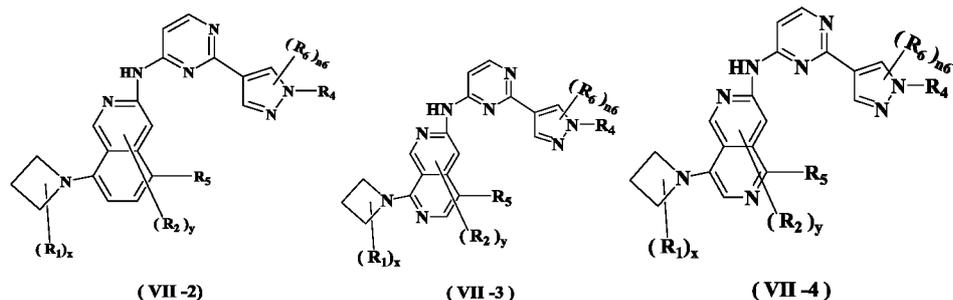
20

25

членного гетероарила, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C<sub>6-12</sub>арил, 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила или 5-10-членного гетероарила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения каждый из R<sub>aa</sub>, R<sub>bb</sub> и R<sub>cc</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-14</sub>арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом amino, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-12</sub>циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C<sub>6-14</sub>арил, 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>дейтероалкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила или 5-12-членного гетероарила. Предпочтительно R<sub>aa</sub>, R<sub>bb</sub> и R<sub>cc</sub> независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C<sub>6-12</sub>арил, 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила или 5-10-членного гетероарила.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2), (VII-3) или (VII-4):



$R_1$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-(CH_2)_nOR_a$ ,  $-(CH_2)_nP(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-(CH_2)_nS(O)R_{aa}N(R_{aa})$ ,  $-(CH_2)_nN=S(O)(R_{aa})_2$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_mR_a$  или  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-3}$ алкенил,  $C_{2-3}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $-OR_{aa}$ ,  $-S(O)R_{aa}N(R_{aa})$ ,  $-N=S(O)(R_{aa})_2$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ;

$R_2$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

$R_4$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4-1}$ ;  $R_{4-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила; необязательно  $R_{4-1}$  замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или

- несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси и C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила; предпочтительно R<sub>4-1</sub> выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила; необязательно R<sub>4-1</sub> замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>дейтероалкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси и C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила;
- R<sub>5</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>алкила, дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси или C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, галоген-C<sub>1-3</sub>алкил и дейтерированный C<sub>1-3</sub>алкил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>алкила или дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила; предпочтительно R<sub>5</sub> выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси или C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила;
- R<sub>6</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и C<sub>1-3</sub>алкила; предпочтительно R<sub>6</sub> выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси или C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила;
- R<sub>a</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила; предпочтительно

$R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила;

каждый  $R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

5  $x$  равняется 0, 1, 2 или 3;

$y$  равняется 0, 1, 2 или 3;

$r$  равняется 0, 1, 2 или 3;

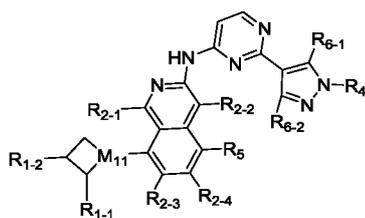
$n$  равняется 0, 1, 2 или 3;

10  $m$  равняется 0, 1, 2 или 3;

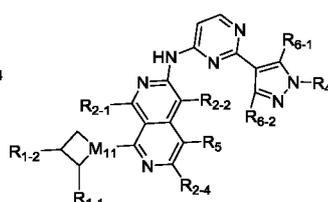
$n_5$  равняется 0, 1, 2 или 3;

и  $n_6$  равняется 0, 1 или 2.

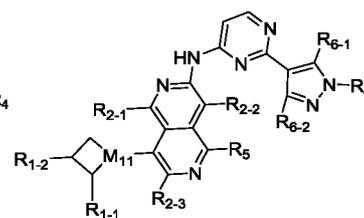
В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2-1), (VII-3-1) или (VII-4-1):



(VII-2-1)



(VII-3-1)



(VII-4-1)

15

где

$M_{11}$  независимо представляет собой  $CN$  или  $N$ ;

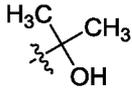
$R_{1-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила или галогенметила;

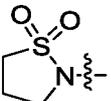
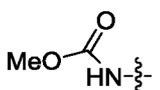
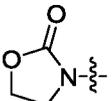
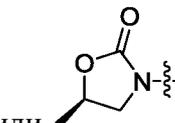
20  $R_{1-2}$  независимо выбран из amino, гидроксила, циано,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно

замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси,

25 галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $-C(O)R_{ee}$ ,  $-OR_{ee}$ ,  $-P(O)_p(R_{ee})_{n_5}$  и  $-S(O)_mR_{ee}$ ;

предпочтительно  $R_{1-2}$  выбран из  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-NCH_3S(O)_2CH_3$ ,  $-CH_2S(O)_2CH_3$ , -

$\text{CH}_2\text{SOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ , метила, водорода, , метокси, циано,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CN}$ , -

$\text{CH}(\text{CN})_2$ , гидроксила,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ , , ,  или  ;

$R_{2-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

5  $R_{2-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-3}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

10  $R_{2-4}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_5$  независимо выбран из amino,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, галоген- $C_{1-3}$ алкил и дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

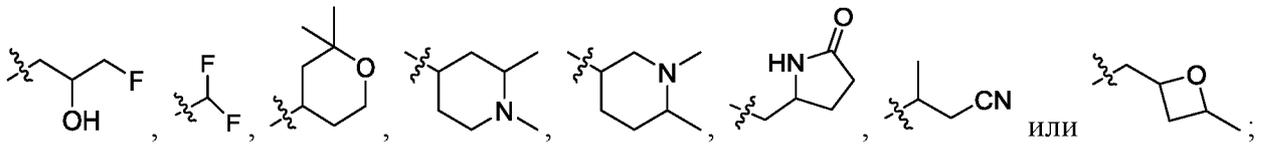
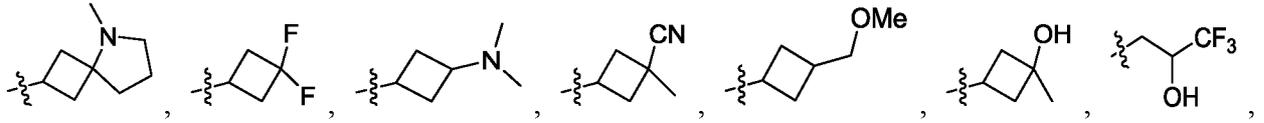
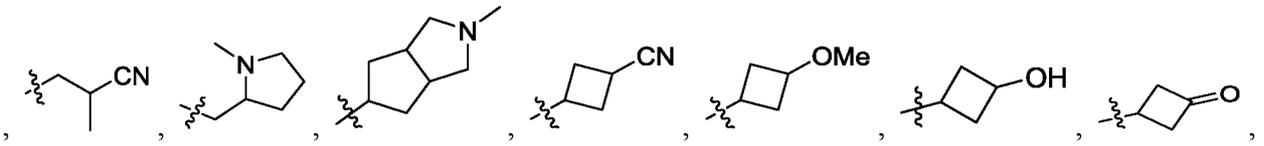
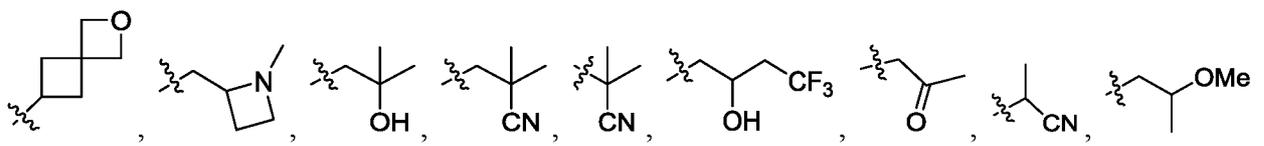
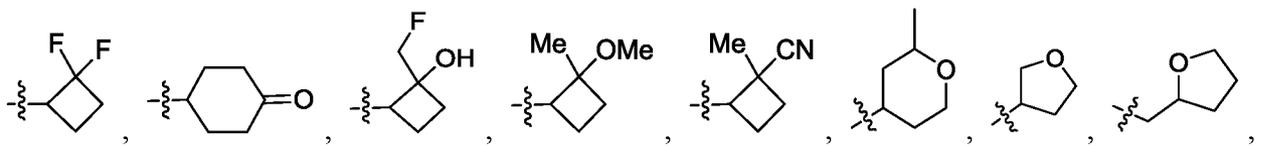
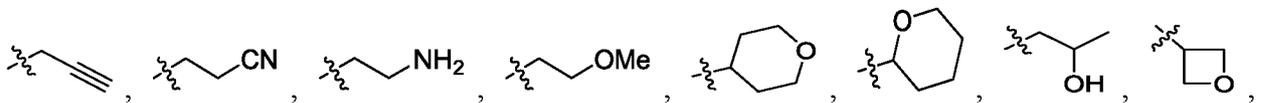
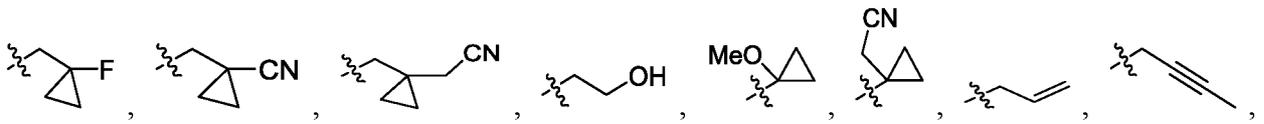
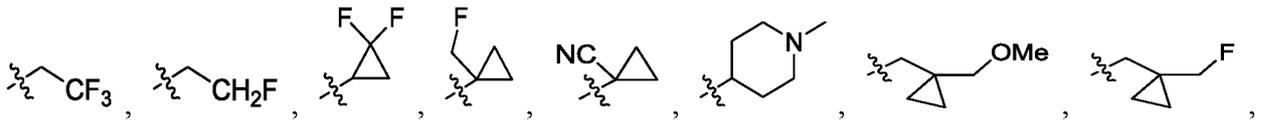
20  $R_4$  независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_d$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4-1}$ ;

$R_{4-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила; необязательно  $R_{4-1}$

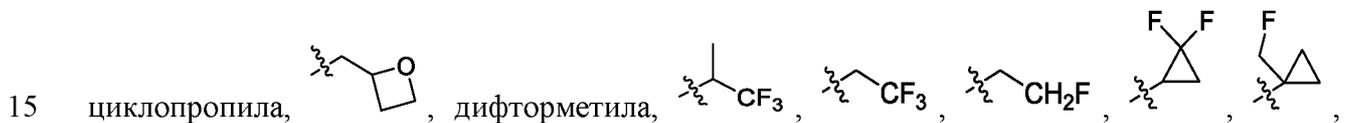
25 замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси,

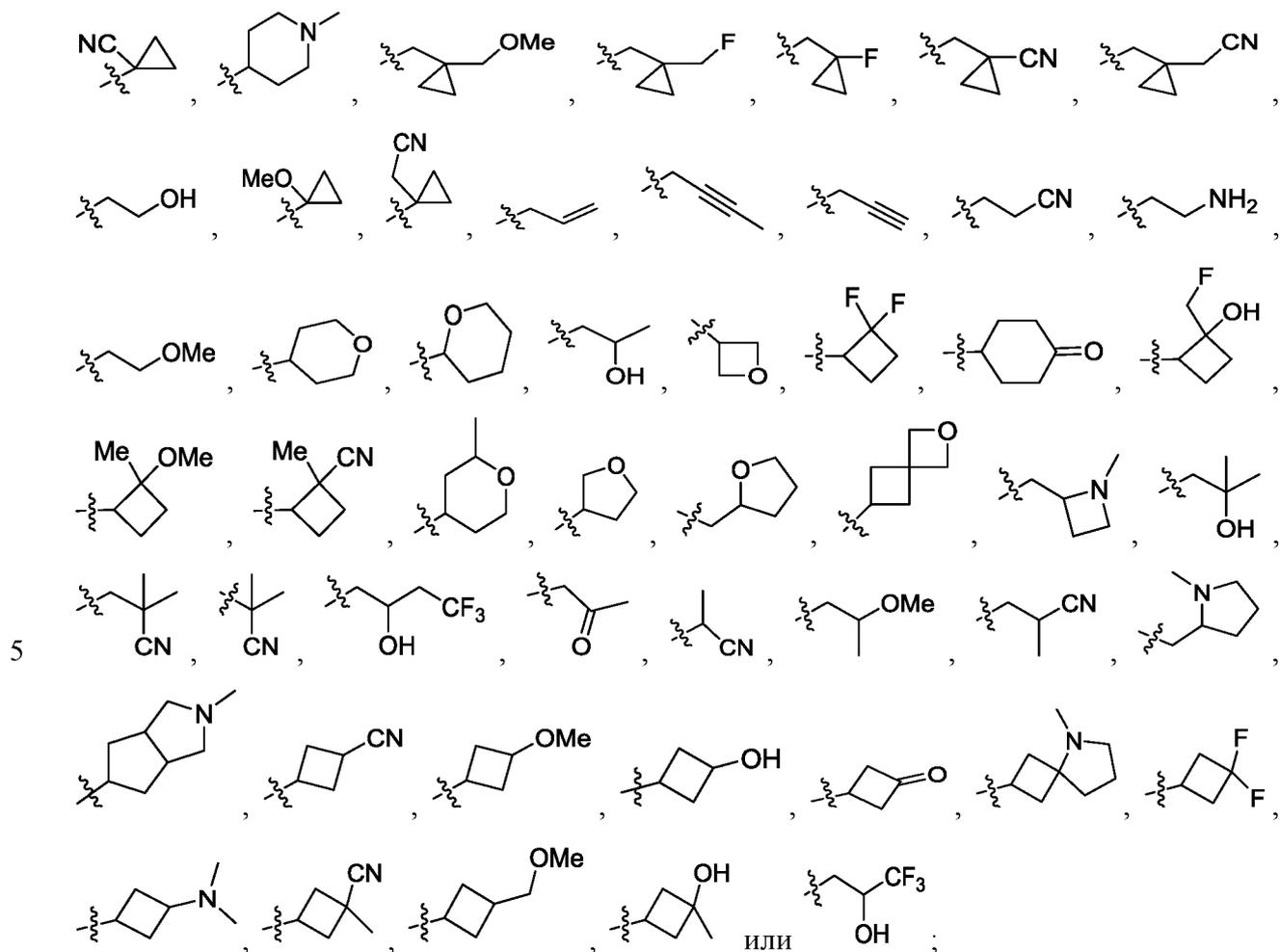
30 галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,

C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси и C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила; предпочтительно R<sub>4</sub> выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила, нитро, гидроксила, метокси, -OCD<sub>3</sub>, водорода,



более предпочтительно R<sub>4</sub> выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила,





$R_{6-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

$R_{6-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_e$  или  $-C(O)R_e$ , и при этом амино,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила;

$R_d$  независимо выбран из водорода, дейтерия, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$R_e$  независимо выбран из водорода, дейтерия, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

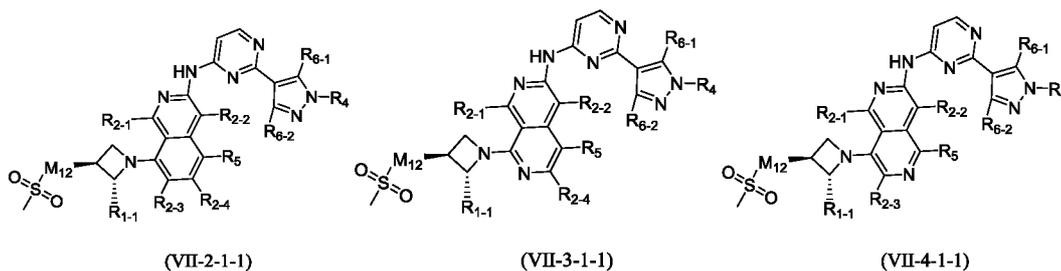
$R_{ee}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$m$  независимо равняется 0, 1 или 2;

5  $r$  независимо равняется 0, 1 или 2;

$n_5$  независимо равняется 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2-1-1), (VII-3-1-1) или (VII-4-1-1):



10 где

$M_{12}$  независимо выбран из связи,  $NR_9$  или  $CR_{10}R_{11}$ ;

$R_9$  независимо выбран из водорода, дейтерия, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

15  $R_{10}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{11}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{1-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

20  $R_{2-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

25  $R_{2-3}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-4}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_5$  независимо выбран из amino,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, галоген- $C_{1-3}$ алкил или дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил

30 могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия,

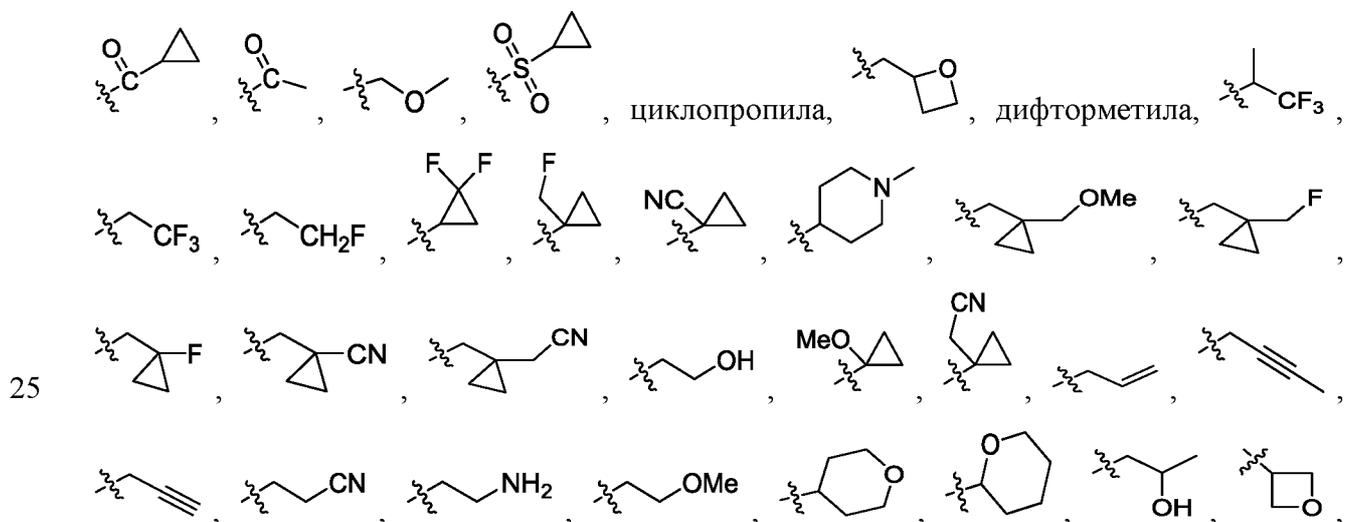
галогена, циано, гидроксила, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, галоген-C<sub>1-3</sub>алкила и дейтерированного C<sub>1-3</sub>алкила;

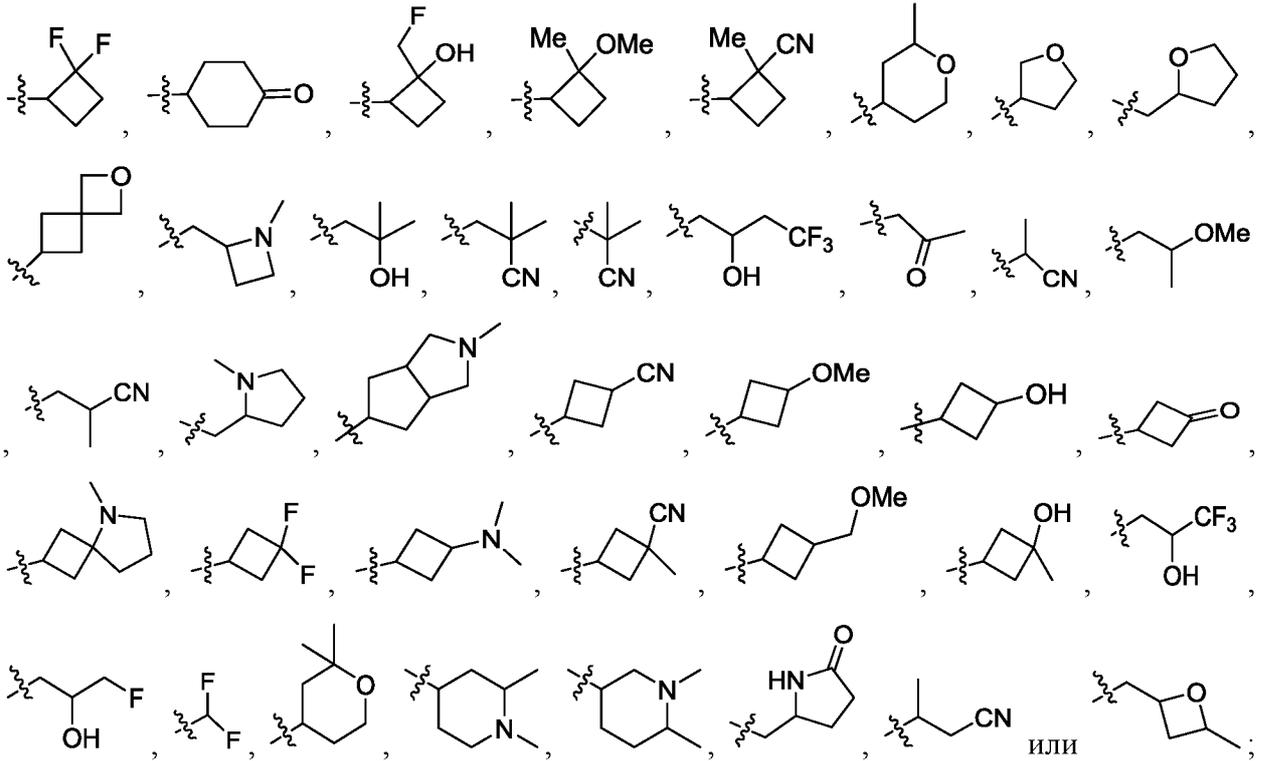
предпочтительно R<sub>5</sub> независимо выбран из изопропила, -CH(Me)OMe или -N(Me)<sub>2</sub>;

5 R<sub>4</sub> независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>d</sub> или -C(O)R<sub>d</sub>, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими R<sub>4-1</sub>;

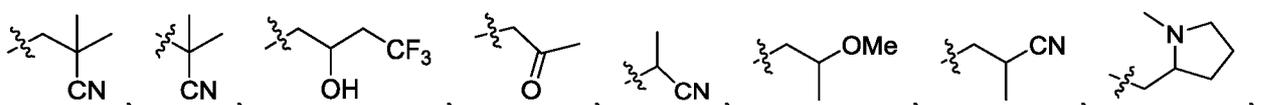
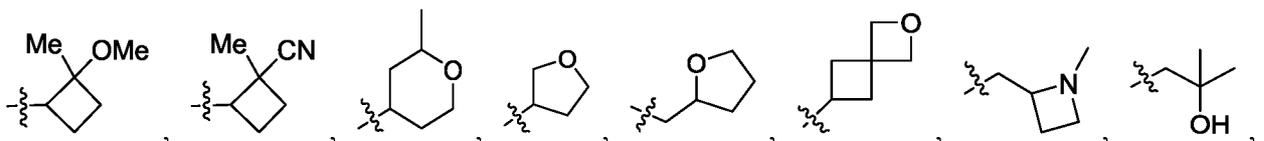
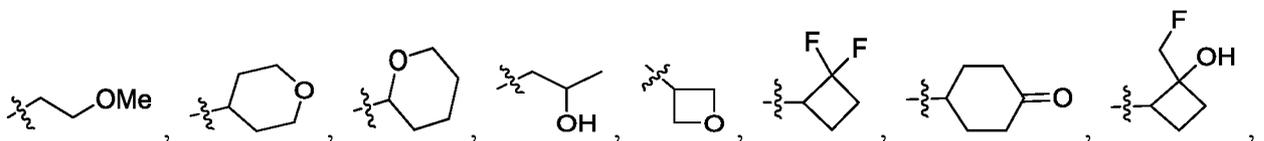
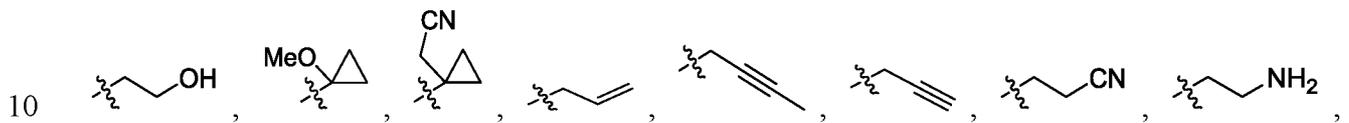
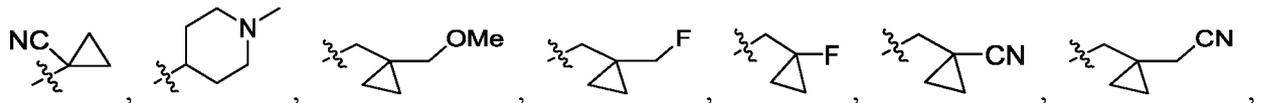
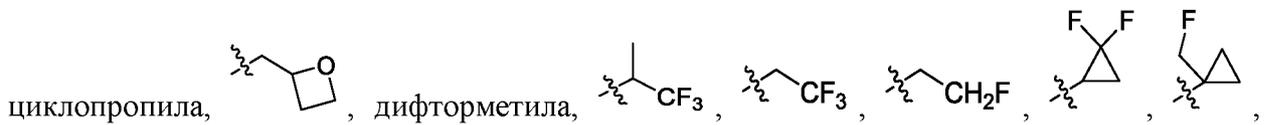
10 R<sub>4-1</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила или 5-12-членного гетероарила; необязательно R<sub>4-1</sub> замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-4</sub>алкенил, C<sub>2-4</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>дейтероалкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси и C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-4</sub>алкенила, C<sub>2-4</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси и C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила; предпочтительно R<sub>4</sub> выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила, нитро, гидроксила, метокси, -OCD<sub>3</sub>, водорода,

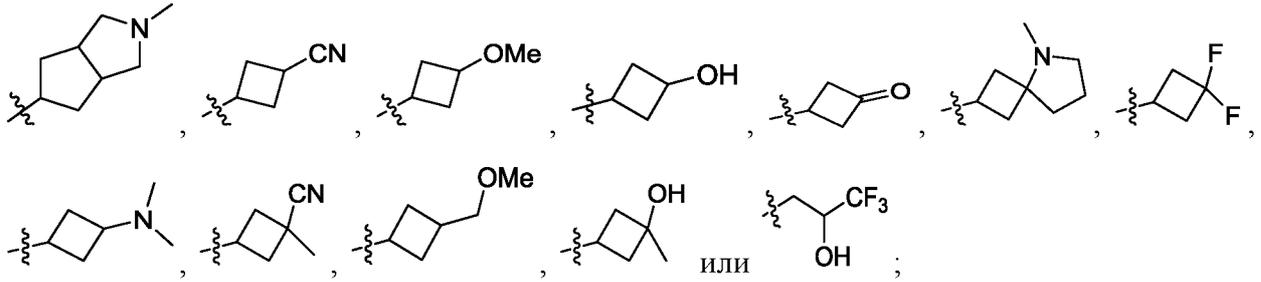
20





более предпочтительно R<sub>4</sub> выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила,





$R_{6-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

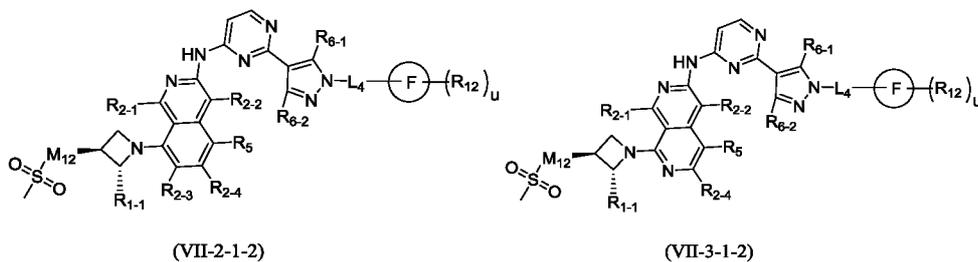
- 5  $R_{6-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_e$  или  $-C(O)R_e$ , и при этом амино,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила;

$R_d$  независимо выбран из водорода, дейтерия, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

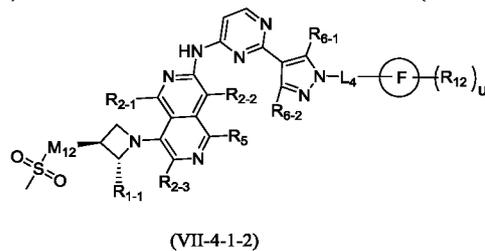
- 15  $R_e$  независимо выбран из водорода, дейтерия, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$m$  независимо равняется 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2-1-2), (VII-3-1-2) или (VII-4-1-2):



20



где

$M_{12}$  независимо выбран из связи,  $NR_9$  или  $CR_{10}R_{11}$ ;

$R_9$  независимо выбран из водорода, дейтерия, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{10}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

5  $R_{11}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{1-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

10  $R_{2-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-3}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

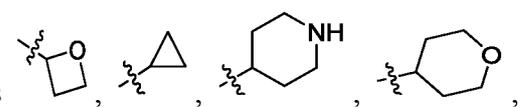
15  $R_{2-4}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

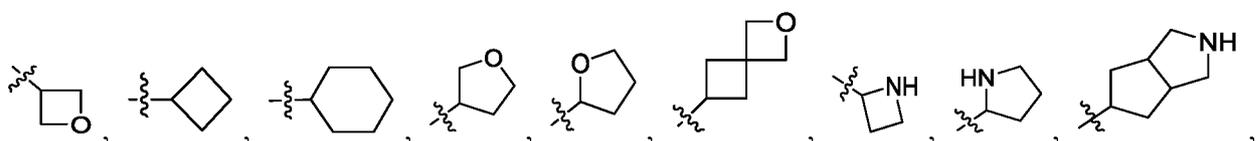
$R_5$  независимо выбран из amino,  $C_{1-3}$ -алкила, галоген- $C_{1-3}$ -алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ -алкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ -алкил, галоген- $C_{1-3}$ -алкил или дейтерированный  $C_{1-3}$ -алкил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро,  $C_{1-3}$ -алкила, галоген- $C_{1-3}$ -алкила и дейтерированного  $C_{1-3}$ -алкила;

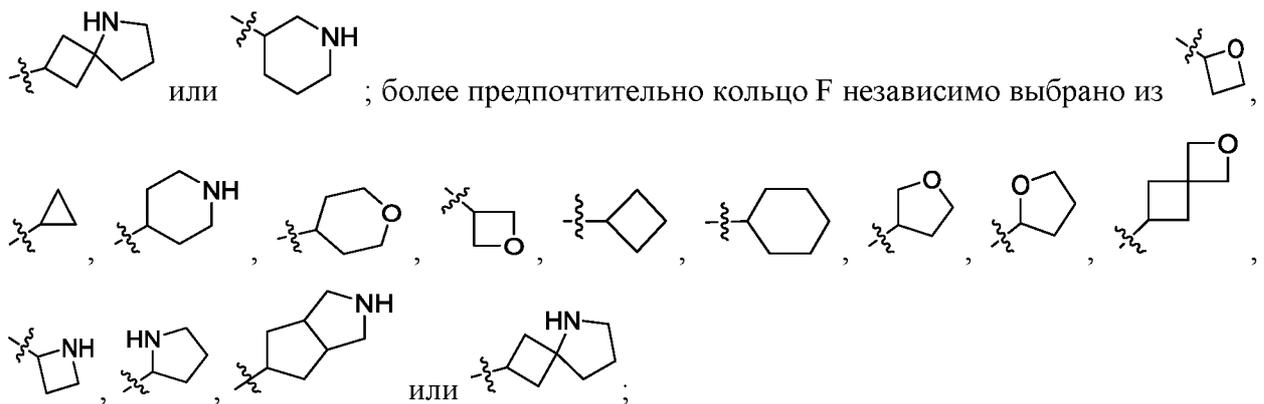
предпочтительно  $R_5$  независимо выбран из изопропила,  $-CH(Me)OMe$  или  $-N(Me)_2$ ;

25  $L_4$  независимо выбран из связи,  $C_{1-3}$ -алкилена,  $C_{2-4}$ -алкенилена,  $C_{2-4}$ -алкинилена,  $-(CH_2)_{n7}NH(CH_2)_{n8}-$  или  $-(CH_2)_{n9}O(CH_2)_{n10}-$ , и при этом  $C_{1-3}$ -алкилен,  $C_{2-4}$ -алкенилен,  $C_{2-4}$ -алкинилен,  $-(CH_2)_{n7}NH(CH_2)_{n8}-$  и  $-(CH_2)_{n9}O(CH_2)_{n10}-$  необязательно замещены одним или несколькими из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ -алкила,  $C_{2-4}$ -алкенила,  $C_{2-4}$ -алкинила,  $C_{1-3}$ -дейтероалкила,  $C_{1-3}$ -галогеналкила,  $C_{1-3}$ -алкокси, галоген- $C_{1-3}$ -алкокси и  $C_{1-3}$ -гидроксиалкила;

кольцо F независимо выбрано из  $C_{3-6}$ -циклоалкила или 3-8-членного гетероцикла;

30 предпочтительно кольцо F независимо выбрано из 





$R_{12}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила; при этом  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

$R_{6-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

$R_{6-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_e$  или  $-C(O)R_e$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила;

$R_d$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$R_e$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$m$  независимо равняется 0, 1 или 2;

$n_7$  независимо равняется 0, 1 или 2;

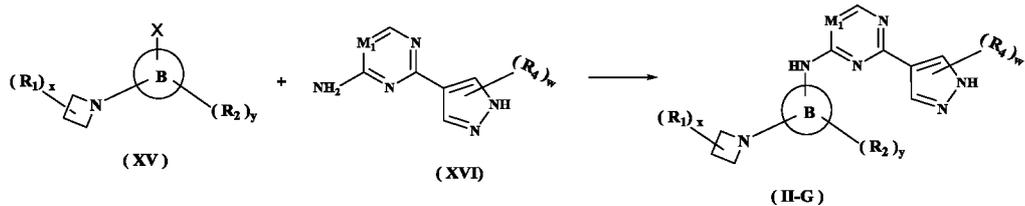
$n_8$  независимо равняется 0, 1 или 2;

$n_9$  независимо равняется 0, 1 или 2;

$n_{10}$  независимо равняется 0, 1 или 2;

и независимо равняется 0, 1 или 2.

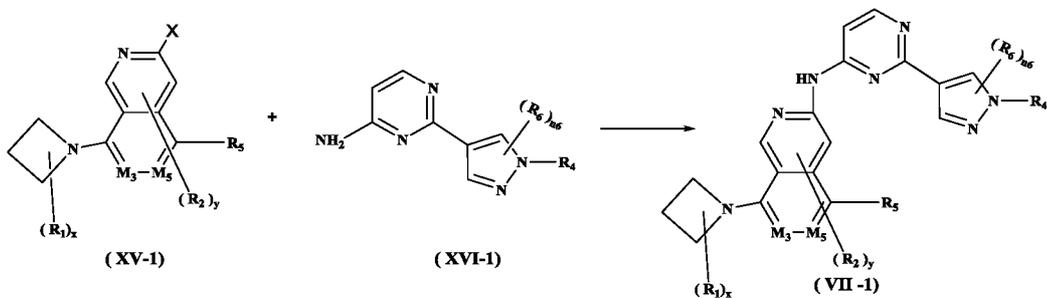
Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ получения соединения, представленного общей формулой (II-G), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где способ включает следующие стадии: осуществление реакции соединения, представленного формулой (XV), с соединением, представленным формулой (XVI), с получением соединения, представленного формулой (II-G),



где X представляет собой галоген, предпочтительно хлор;

$R_1$ ,  $x$ , кольцо B,  $R_2$ ,  $y$ ,  $M_1$ ,  $R_4$  и  $w$  являются такими же, как описано выше.

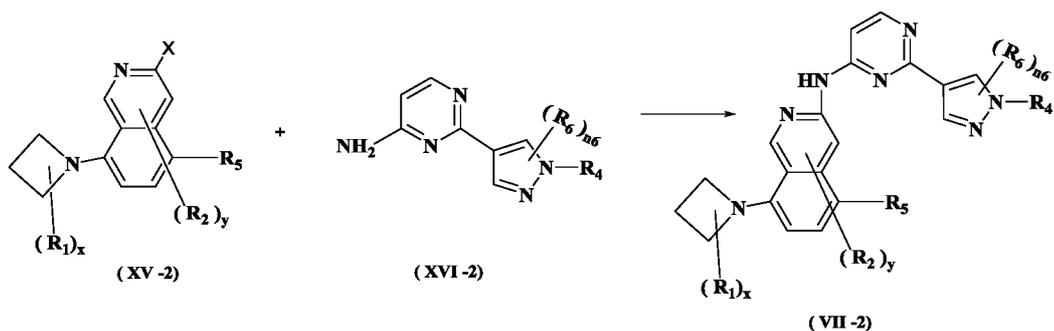
Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ получения соединения, представленного общей формулой (VII-1), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где способ включает следующие стадии: осуществление реакции соединения, представленного формулой (XV-1), с соединением, представленным формулой (XVI-1), с получением соединения, представленного формулой (VII-1),



где X представляет собой галоген, предпочтительно хлор;

$R_1$ ,  $x$ ,  $M_3$ ,  $M_5$ ,  $R_5$ ,  $R_2$ ,  $y$ ,  $R_6$ ,  $R_4$  и  $n_b$  являются такими же, как описано выше.

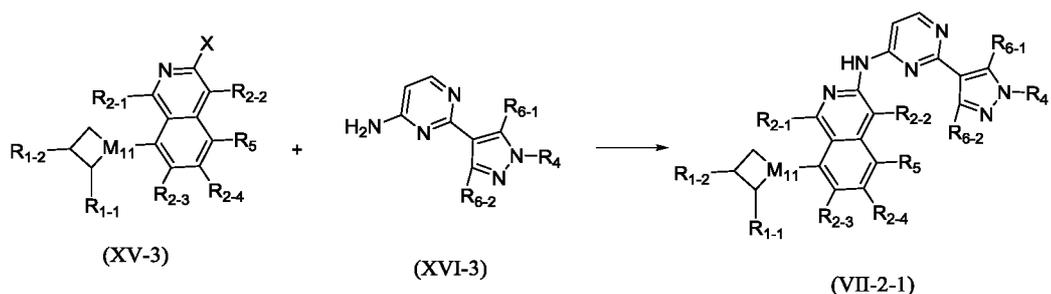
Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ получения соединения, представленного общей формулой (VII-2), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где способ включает следующие стадии: осуществление реакции соединения, представленного формулой (XV-2), с соединением, представленным формулой (XVI-2), с получением соединения, представленного формулой (VII-2),



где X представляет собой галоген, предпочтительно хлор;

$R_1$ ,  $x$ ,  $R_5$ ,  $R_2$ ,  $y$ ,  $R_6$ ,  $R_4$  и  $nb$  являются такими же, как описано выше.

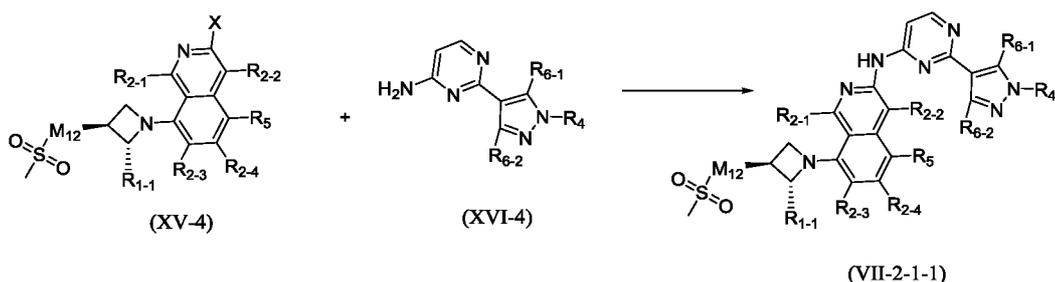
Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ получения соединения, представленного общей формулой (VII-2-1), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где способ включает следующие стадии: осуществление реакции соединения, представленного формулой (XV-3), с соединением, представленным формулой (XVI-3), с получением соединения, представленного формулой (VII-2-1),



10 где X представляет собой галоген, предпочтительно хлор;

$R_{1-1}$ ,  $R_{1-2}$ ,  $M_{11}$ ,  $R_{2-1}$ ,  $R_{2-2}$ ,  $R_{2-3}$ ,  $R_{2-4}$ ,  $R_5$ ,  $R_{6-1}$ ,  $R_{6-2}$  и  $R_4$  являются такими же, как описано выше.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ получения соединения, представленного общей формулой (VII-2-1-1), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, где способ включает следующие стадии: осуществление реакции соединения, представленного формулой (XV-4), с соединением, представленным формулой (XVI-4), с получением соединения, представленного формулой (VII-2-1-1),



где X представляет собой галоген, предпочтительно хлор;

R<sub>1-1</sub>, M<sub>12</sub>, R<sub>2-1</sub>, R<sub>2-2</sub>, R<sub>2-3</sub>, R<sub>2-4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6-1</sub>, R<sub>6-2</sub> и R<sub>4</sub> являются такими же, как описано выше.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективную дозу соединений различных общих формул, указанных выше, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения весовая процентная доля соединения или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли в композиции составляет 0,1-95%, предпочтительно 0,5-85%, более предпочтительно 1-60%, дополнительно предпочтительно 10-50%, дополнительно более предпочтительно 15-40%, дополнительно более предпочтительно 20-30% и дополнительно более предпочтительно 20-25% (в пересчете на общий вес фармацевтической композиции).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей 1-1000 мг, такой как 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг (или любое целое число между ними).

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений различных общих формул, указанных выше, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей или фармацевтической композиции, указанной выше, в получении лекарственных средств на основе ингибитора EGFR.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединений различных общих формул, указанных выше, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей или фармацевтической композиции, указанной выше, в получении лекарственного средства для лечения рака; предпочтительно рак выбран из рака яичника, рака шейки матки, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, глиомы, глиобластомы, меланомы, рака предстательной железы, лейкоза, лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака желудка, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), рака щитовидной железы, рака желчных протоков, рака эндометрия, рака почки, анапластической крупноклеточной лимфомы, острого миелоидного лейкоза (AML), множественной

миеломы, меланомы или мезотелиомы; более предпочтительно рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу предупреждения и/или лечения связанных с EGFR заболеваний, который включает введение пациенту 5 терапевтически эффективной дозы соединений различных общих формул, их стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей или фармацевтической композиции на их основе. Связанное с EGFR заболевание представляет собой рак яичника, рак шейки матки, колоректальный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, глиому, глиобластому, меланому, рак предстательной железы, 10 лейкоз, лимфому, неходжкинскую лимфому, рак желудка, рак легкого, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудка, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), рак щитовидной железы, рак желчных протоков, рак эндометрия, рак почки, анапластическую крупноклеточную лимфому, острый миелоидный лейкоз (AML), множественную миелому, меланому или мезотелиому, предпочтительно 15 немелкоклеточный рак легкого.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения EGFR представляет собой мутированный EGFR, предпочтительно с одной или несколькими мутациями из Del19, L858R, T790M или C797S и более предпочтительно с мутацией Del19, L858R, L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или 20 L858R/T790M/C797S.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой рак с мутацией EGFR Del19, L858R, L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого с мутацией EGFR L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S. 25

Настоящее изобретение позволило посредством исследования получить ряд соединений. Такие соединения характеризуются сильными ингибирующими эффектами в отношении EGFR. Они не только характеризуются хорошей ингибирующей активностью в отношении EGFR с тремя мутациями, но также характеризуются сильными ингибирующими эффектами в отношении EGFR с двумя мутациями. Кроме того, они характеризуются превосходными фармакокинетическими свойствами и значительными фармакологическими эффектами с хорошими перспективами клинической разработки. 30

### Подробное описание изобретения

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

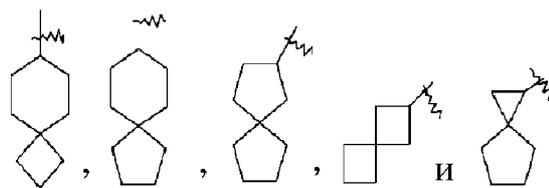
Термин “алкил” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкил, содержащий 1-8 атомов углерода, более предпочтительно алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно алкил, содержащий 1-3 атома углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, н-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры и т. д. Более предпочтительно алкил представляет собой низшую алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т. д. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и, если замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, и заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенной, меркапто-, гидроксильной, нитро-, циано-, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной, гетероарильной, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, оксо-, карбоксильной или карбоксилатной группы. В настоящем изобретении алкил

предпочтительно представляет собой метил, этил, изопропил, трет-бутил, галогеналкил, дейтероалкил, алкоксизамещенный алкил и гидроксизамещенный алкил.

5 Термин “алкилен” относится к одному атому водорода в алкиле, который является дополнительно замещенным, например, “метилен” относится к  $-\text{CH}_2-$ , “этилен” относится к  $-(\text{CH}_2)_2-$ , “пропилен” относится к  $-(\text{CH}_2)_3-$ , и “бутилен” относится к  $-(\text{CH}_2)_4-$  и т. д. Термин “алкенил” относится к алкильной группе, определенной выше, состоящей из по меньшей мере двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи, такой как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3 -бутенил и т. д. Алкенил может быть замещенным или незамещенным. Если алкенил замещен, 10 заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио или гетероциклоалкилтио.

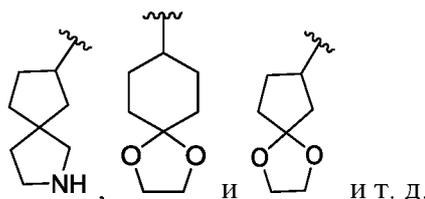
15 Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому циклическому углеводородному заместителю, и при этом циклоалкильное кольцо содержит 3-20 атомов углерода, предпочтительно 3-12 атомов углерода, предпочтительно 3-8 атомов углерода и более предпочтительно 3-6 атомов углерода. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, 20 циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т. д. Полициклический циклоалкил включает спиро, конденсированный и мостиковый циклоалкил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклогексил, циклопентил и циклогептил.

25 Термин “спироциклоалкил” относится к полициклической группе с 5-20-членными моноциклическими кольцами, имеющими один общий атом углерода (называемый спироатомом). Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно спироциклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В соответствии с числом общих спироатомов между кольцами спироциклоалкил подразделяется на моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, 30 предпочтительно моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил. Более предпочтительно он представляет собой 3-членный/6-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают



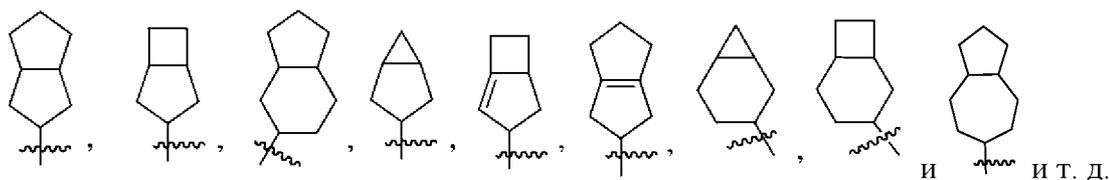
и т. д.

Также включены спироциклоалкильные группы, в которых моноспироциклоалкил и гетероциклоалкил имеют общий спироатом. Неограничивающие примеры включают



и т. д.

- 5 Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов углерода с другими кольцами в системе, одно или несколько колец которой могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно
- 10 конденсированный циклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В соответствии с числом составляющих колец его можно подразделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтительно бициклический или трициклический и
- 15 более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают

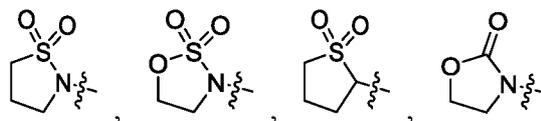


и т. д.

- Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе с любыми двумя кольцами, имеющими два общих атома углерода, которые не соединены напрямую. Он может содержать одну или несколько
- 20 двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно мостиковый циклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В соответствии с числом составляющих колец его можно подразделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил, предпочтительно бициклический,



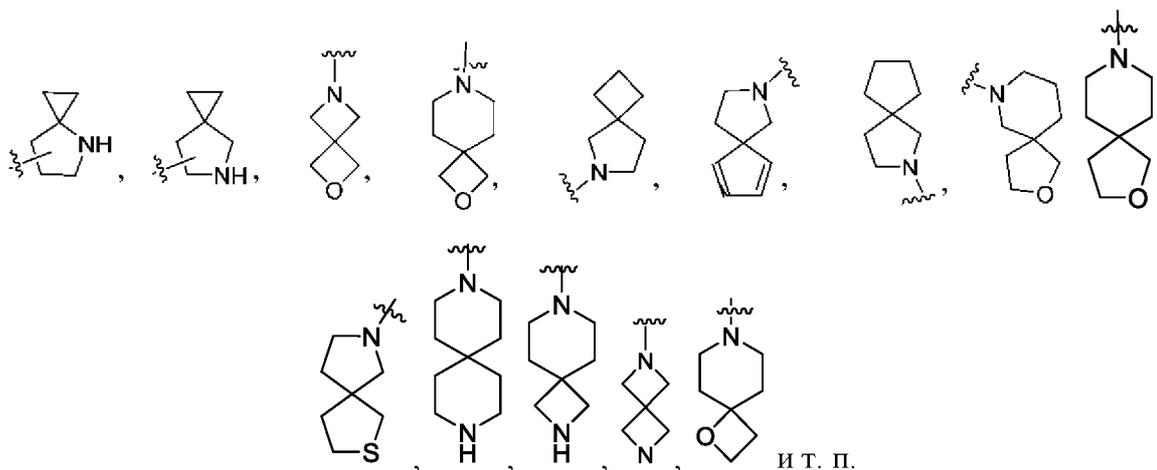
пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил, азепинил, 1,4-диазаацетил, пиранил и т. п., предпочтительно пирролидил, морфолинил,



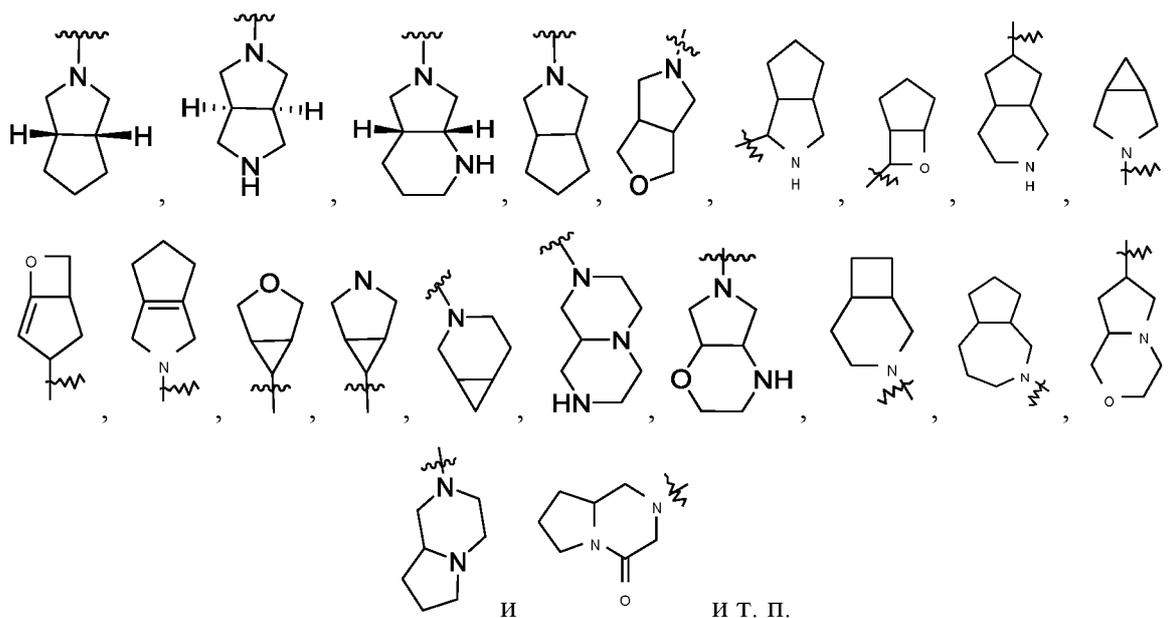
пиперидил, азепинил, 1,4-диазаацетил, и

пиперазинил. Полициклический гетероцикл включает спиро-, конденсированный и мостиковый гетероцикл, где спиро-, конденсированные и мостиковые гетероциклические группы необязательно присоединены к другим группам посредством одинарной связи или дополнительно конденсированы с другим циклоалкилом, гетероциклом, арилом и гетероарилом посредством любых двух или более атомов в кольце.

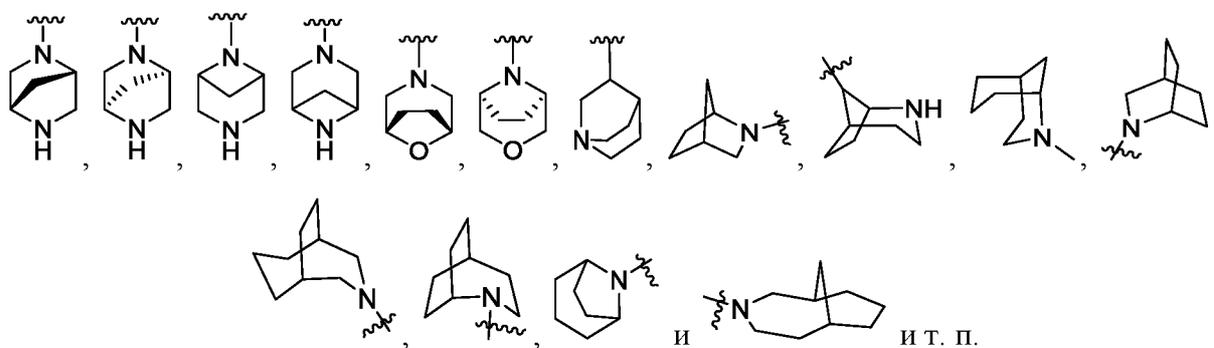
- 10 Термин “спирогетероцикл” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе с моноциклическими кольцами, имеющими один общий атом (называемый спироатомом), где один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода,  $P(O)_{pp}$  или  $S(O)_{mm}$  (где  $pp$  и  $mm$  представляют собой целые числа от 0 до 2), а остальные атомы в кольце представляют собой углерод.
- 15 Спирогетероцикл может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно спирогетероцикл является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В соответствии с числом общих спироатомов между кольцами спирогетероцикл подразделяется на моноспирогетероцикл, биспирогетероцикл или
- 20 полиспирогетероцикл, предпочтительно моноспирогетероцикл и биспирогетероцикл. Более предпочтительно он представляет собой 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероцикл. Неограничивающие примеры спирогетероцикла включают



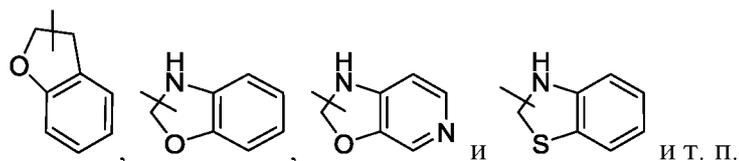
Термин “конденсированный гетероцикл” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, где каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов с другими кольцами в системе, и одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода,  $P(O)_{pp}$  или  $S(O)_{mm}$  (где  $pp$  и  $mm$  представляют собой целые числа от 0 до 2), а остальные атомы в кольце представляют собой углерод. Предпочтительно конденсированный гетероцикл является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В соответствии с числом составляющих колец его можно подразделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероцикл, предпочтительно бициклический или трициклический, более предпочтительно 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероцикл. Неограничивающие примеры конденсированного гетероцикла включают



Термин “мостиковый гетероцикл” относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической группе с любыми двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не соединены напрямую. Он может содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной системы  $\pi$ -электронов, где один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из азота, кислорода,  $P(O)_{pp}$  или  $S(O)_{mm}$  (где  $pp$  и  $mm$  представляют собой целые числа от 0 до 2), а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Предпочтительно мостиковый гетероцикл является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. В соответствии с числом составляющих колец его можно подразделить на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероцикл, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический и более предпочтительно бициклический или трициклический. Неограничивающие примеры мостикового гетероцикла включают

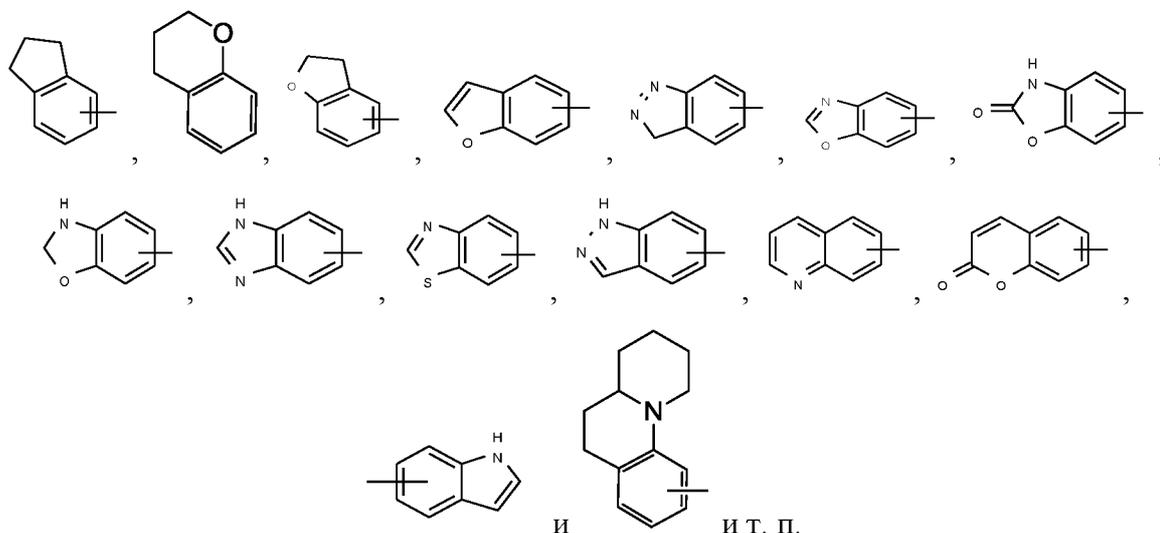


Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к основной структуре, представляет собой гетероцикл, и его неограничивающие примеры включают



Гетероцикл может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если гетероцикл замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенной, меркапто-, гидроксильной, нитро-, циано-, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной, гетероарильной, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, оксо-, карбоксильной или карбоксилатной группы.

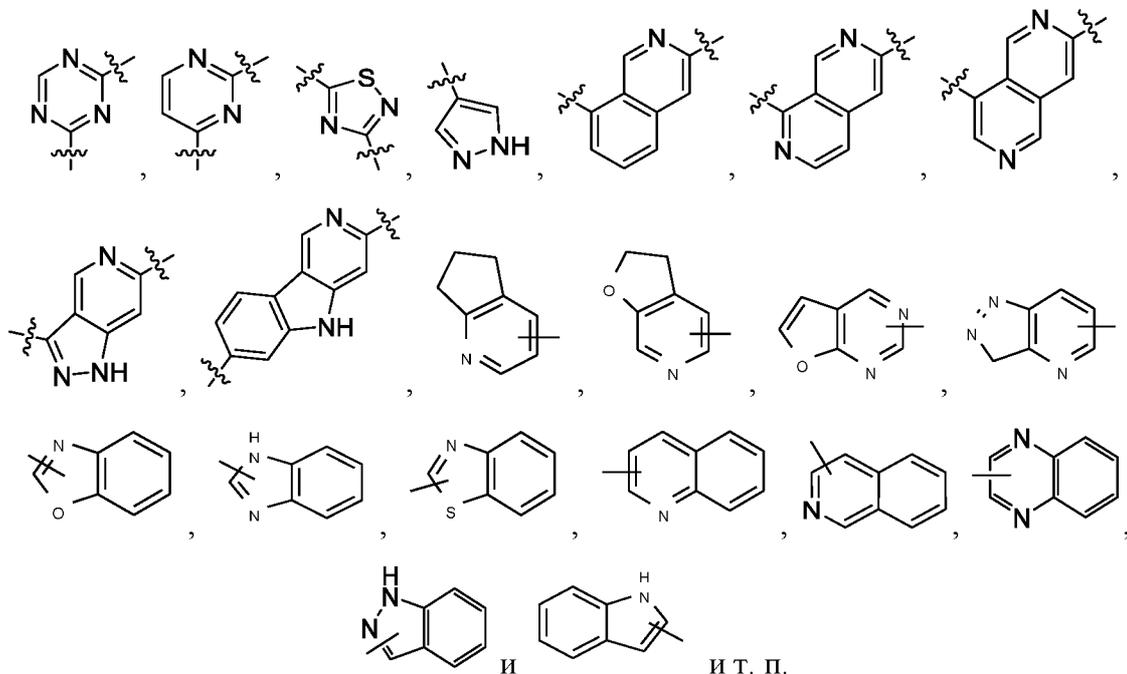
Термин “арил” относится к 6-14-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т. е. кольца, имеющие общую смежную пару атомов углерода) группе, имеющей сопряженную  $\pi$ -электронную систему, предпочтительно 6-12-членному арилу, такому как фенил и нафтил, и более предпочтительно фенилу. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, включая бензо-5-10-членный гетероарил, бензо-3-8-членный циклоалкил и бензо-3-8-членный гетероалкил, предпочтительно бензо-5-6-членный гетероарил, бензо-3-6-членный циклоалкил и бензо-3-6-членный гетероалкил, где гетероцикл представляет собой гетероцикл, содержащий 1-3 атома азота, атома кислорода или атома серы; или дополнительно включая трехчленное азотсодержащее конденсированное кольцо, содержащее бензольное кольцо, где кольцо, присоединенное к основной структуре, представляет собой арильное кольцо, и его неограничивающие примеры включают



Арил может быть замещенным или незамещенным. Если арил замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенной, меркапто-, гидроксильной, нитро-, циано-, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной, гетероарильной, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, карбоксильной или карбоксилатной группы.

Термин “гетероарил” относится к гетероароматической системе, содержащей 1-4 гетероатома и 5-14 атомов в кольце, где гетероатомы выбраны из кислорода, серы и азота.

Гетероарил предпочтительно является 5-12-членным, более предпочтительно 8-11-членным, 5-членным или 6-членным, таким как имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиadiaзол, пиазинил и т. д., предпочтительно триазолил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидинил или тиазолил; более предпочтительно пиразолил, пирролил и оксазолил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к основной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо, и его неограничивающие примеры включают



20

Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если гетероарил замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенной, меркапто-, гидроксильной, нитро-, циано-, циклоалкильной,

25

гетероциклоалкильной, арильной, гетероарильной, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, карбоксильной или карбоксилатной группы.

5 Термин “алкокси” относится к -O-(алкил) и -O-(незамещенный циклоалкил), где алкил является таким, как определено выше, предпочтительно к алкилу, содержащему 1-8 атомов углерода, более предпочтительно к алкилу, содержащему 1-6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно к алкилу, содержащему 1-3 атома углерода. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси и циклогексокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным. Если алкокси замещен, заместитель  
10 предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенной, меркапто-, гидроксильной, нитро-, циано-, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной, гетероарильной, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, карбоксильной или карбоксилатной группы.

15 “Галогеналкил” относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена, где алкил является таким, как определено выше.

“Галогеналкокси” относится к алкокси, замещенному одним или несколькими атомами галогена, где алкокси является таким, как определено выше.

20 “Гидроксиалкил” относится к алкилу, замещенному гидроксильной группой, где алкил является таким, как определено выше.

“Алкенил” относится к алкенильной группе с цепью, также известной как алкеновая группа, предпочтительно к алкилу, содержащему 2-8 атомов углерода, более предпочтительно к алкилу, содержащему 2-6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно к алкилу, содержащему 2-3 атома углерода, где алкенил может быть  
25 дополнительно замещен другими родственными группами, такими как алкильная, алкенильная, алкинильная, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенная, меркапто-, гидроксильная, нитро-, циано-, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная, гетероарильная, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, карбоксильная или карбоксилатная группа.

30 “Алкинил” относится к  $\text{C}\equiv\text{C}$ -, предпочтительно алкилу, содержащему 2-8 атомов углерода, более предпочтительно алкилу, содержащему 2-6 атомов углерода, и наиболее предпочтительно алкилу, содержащему 2-3 атома углерода, где алкинил может быть дополнительно замещен другими родственными группами, такими как алкильная, алкенильная, алкинильная, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенная, меркапто-,

гидроксильная, нитро-, циано-, циклоалкильная, гетероциклоалкильная, арильная, гетероарильная, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, карбоксильная или карбоксилатная группа.

5 Термин “алкенилкарбонил” относится к  $-C(O)$ -(алкенил), где алкенил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкенилкарбонила включают этенилкарбонил, пропенилкарбонил и бутенилкарбонил. Алкенилкарбонил может быть  
 10 необязательно замещенным или незамещенным. Если алкенилкарбонил замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкильной, алкенильной, алкинильной, алкокси-, алкилтио-, алкиламино-, галогенной, меркапто-, гидроксильной, нитро-, циано-, циклоалкильной, гетероциклоалкильной, арильной, гетероарильной, циклоалкокси-, гетероциклоалкокси-, циклоалкилтио-, гетероциклоалкилтио-, карбоксильной или карбоксилатной группы.

“Гидроксил” относится к группе  $-OH$ .

“Галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

15 “Амино” относится к  $-NH_2$ .

“Циано” относится к  $-CN$ .

“Нитро” относится к  $-NO_2$ .

“Карбонил” относится к  $-C(O)$ -.

“Карбоксил” относится к  $-C(O)OH$ .

20 “THF” относится к тетрагидрофурану.

“EtOAc” относится к этилацетату.

“MeOH” относится к метанолу.

“DMF” относится к  $N,N$ -диметилформамиду.

“DIPEA” относится к диизопропилэтиламину.

25 “TFA” относится к трифторуксусной кислоте.

“MeCN” относится к ацетонитрилу.

“DMA” относится к  $N,N$ -диметилацетамиду.

“Et<sub>2</sub>O” относится к диэтиловому эфиру.

“DCE” относится к 1,2-дихлорэтану.

30 “DIPEA” относится к  $N,N$ -диизопропилэтиламину.

“NBS” относится к  $N$ -бромсукцинимиду.

“NIS” относится к  $N$ -йодсукцинимиду.

“Cbz-Cl” относится к бензилхлорформиату.

“Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>” относится к трис(дибензилиденацетон)дипалладию.

“Dppf” относится к 1,1'-бисдифенилфосфинферроцену.

“HATU” относится к гексафторфосфату 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния.

“KHMDS” относится к гексаметилдисиламиду калия.

5 “LiHMDS” означает бистриметилсилиламид лития.

“MeLi” относится к метиллиту.

“n-BuLi” относится к н-бутиллиту.

“NaBH(OAc)<sub>3</sub>” относится к триацетоксиборгидриду натрия.

10 Все из разных терминов, таких как “X выбран из A, B или C”, “X выбран из A, B и C”, “X представляет собой A, B или C”, “X представляет собой A, B и C”, выражают одинаковое значение, т. е. X может представлять собой любой один или несколько из A, B и C.

Атомы водорода, описанные в настоящем изобретении, могут быть заменены на его изотоп дейтерий, и любой атом водорода в иллюстративных соединениях, включенных в настоящее изобретение, также может быть заменен на атом дейтерия.

15 “Необязательный” или “необязательно” означает, что событие или обстоятельство, описанные далее, могут произойти, но не обязательно произойдут, и такое описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, “гетероциклическая группа необязательно замещена алкилом” означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно должен присутствовать, и данное  
20 описание включает случай, в котором гетероциклическая группа замещена алкилом, и случай, в котором гетероциклическая группа не замещена алкилом.

“Замещенный” относится к одному или нескольким атомам водорода в группе, предпочтительно не более 5, более предпочтительно 1-3 атомам водорода, каждый из которых независимо замещен соответствующим числом заместителей. Само собой  
25 понимается, что заместители могут присутствовать только в своих возможных химических положениях, при этом специалист в данной области техники может определить возможные или невозможные замещения (посредством экспериментирования или теоретически) без чрезмерных усилий. Например, аминогруппа, содержащая свободный водород или гидроксильную группу, может быть нестабильной при объединении атомов  
30 углерода, имеющих ненасыщенную (например, олефиновую) связь.

“Несколько” в выражении “замещенный одним или несколькими из...” может означать 2, 3, 4, 5, 6 или более 6.

В разных частях настоящего изобретения описаны связывающие заместители. В случае если очевидно, что для структуры необходима связывающая группа, переменные

Маркуша, перечисленные для данной группы, должны быть понятны при ссылке на связывающую группу. Например, если для структуры необходима связывающая группа, и в определении группы Маркуша для данной переменной перечислены “алкил” или “арил”, следует понимать, что “алкил” или “арил” соответственно представляют собой присоединенную алкиленовую группу или ариленовую группу.

“Фармацевтическая композиция” обозначает смесь, содержащую одно или несколько соединений, как описано в данном документе, или их физиологически/фармацевтически приемлемые соли или пролекарства на их основе и другие химические компоненты, а также другие компоненты, такие как физиологически/фармацевтически приемлемый носитель и вспомогательное вещество. Назначение фармацевтических композиций состоит в том, чтобы облегчить введение живым организмам и облегчить всасывание активных ингредиентов для проявления биологической активности.

“Фармацевтически приемлемые соли” относятся к солям соединений по настоящему изобретению, которые являются безопасными и эффективными при применении у млекопитающих и обладают необходимой биологической активностью.

### **Подробное описание вариантов осуществления**

Настоящее изобретение будет дополнительно описано ниже в рамках примеров, однако эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

#### Пример

Структуру соединения по настоящему изобретению определяют с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (LC-MS). Химический сдвиг ( $\delta$ ) ЯМР представляют в единицах, представляющих собой  $10^{-6}$  (ppm). ЯМР определяют с помощью инструмента для ядерного магнитного резонанса AVANCE-400 от Bruker; растворители для определения представляют собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO- $d_6$ ), дейтерированный метанол (CD<sub>3</sub>OD) и дейтерированный хлороформ (CDCl<sub>3</sub>); и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS).

Для LC-MS применяют масс-спектрометр серии 1200 Infinity от Agilent. Для HPLC применяют жидкостный хроматограф высокого давления 1200DAD от Agilent (колонка Sunfire C18, 150 × 4,6 мм) и жидкостный хроматограф высокого давления 2695-2996 от Waters (колонка Gemini C<sub>18</sub>, 150 × 4,6 мм).

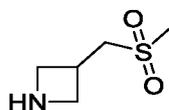
В качестве силиконовой пластины для тонкослойной хроматографии применяют силикагельную пластину HSGF254 от Yantai Huanghai или GF254 от Qingdao, и спецификация для TLC предусматривает толщину от 0,15 мм до 0,20 мм, а спецификация при разделении и осуществлении очистки продукта с помощью тонкослойной хроматографии предусматривает толщину от 0,4 мм до 0,5 мм. Для колоночной хроматографии в качестве носителя обычно применяют силикагель от Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель с размером пор 200-300 меш.

Исходные материалы в примерах настоящего изобретения являются общеизвестными и могут быть приобретены на рынке или могут быть синтезированы с применением способов, известных в уровне техники, или в соответствии с ними.

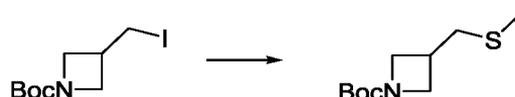
Если не указано иное, все реакции в рамках настоящего изобретения проводят при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке и в атмосфере сухого азота или аргона, растворитель представляет собой сухой растворитель и единицы измерения температуры реакции представляют собой градусы Цельсия.

Промежуточное соединение 1

3-((Метансульфонил)метил)азетидин



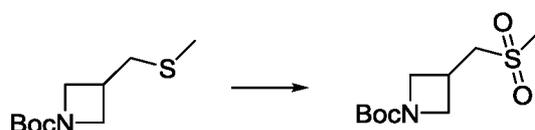
Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-3-(йодметил)азетидин-1-карбоксилат (2 г, 6,73 ммоль) и метилмеркаптид натрия (970 мг, 13,50 ммоль) растворяли в ACN (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл), и смесь нагревали до 60°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и затем разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой трет-бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г, 88,9%).

MS масса/заряд (ESI): 162,0 [M+H-56]<sup>+</sup>.

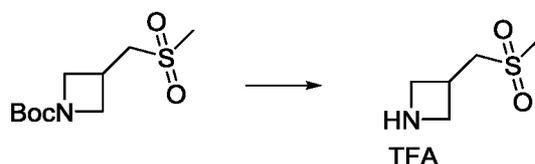
Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилата



трет-Бутил-3-((метилтио)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г, 5,99 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (2 г, 12 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой трет-бутил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г, 87,1%).

MS масса/заряд (ESI): 194,0 [M+H-56]<sup>+</sup>.

10 Стадия 3. Синтез 3-((метансульфонил)метил)азетидинтрифторацетата

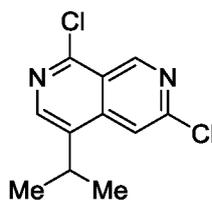


трет-Бутил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-карбоксилат (1,30 г, 5,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл), добавляли TFA (3 мл) и смесь перемешивали в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой 3-((метансульфонил)метил)азетидинтрифторацетат (740 мг).

MS масса/заряд (ESI): 150,0 [M+H]<sup>+</sup>.

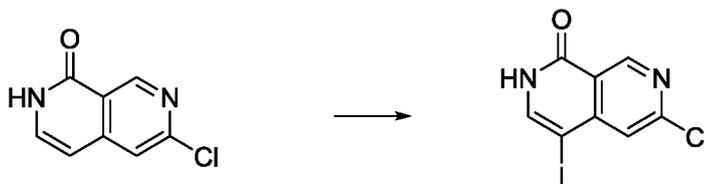
#### Промежуточное соединение 2

#### 1,6-Дихлор-4-изопропил-2,7-дизаанафталин



20

Стадия 1. Синтез 6-хлор-4-йод-2,7-дизаанафталин-1(2H)-она



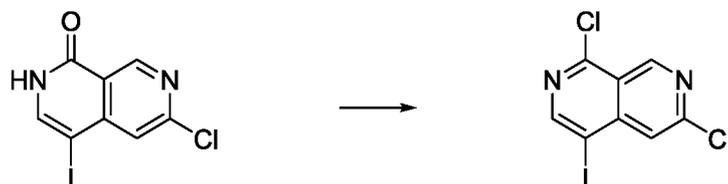
6-Хлор-2,7-дизаанафталин-1(2H)-он (10 г, 55,37 ммоль) растворяли в DMF (60 мл), реакционный раствор охлаждали до 0°C, партиями добавляли NIS (14,80 г, 66 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 12 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

25

получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой 6-хлор-4-йод-2,7-дизанафталин-1(2H)-он (12 г).

MS масса/заряд (ESI): 307,1 [M+H]<sup>+</sup>.

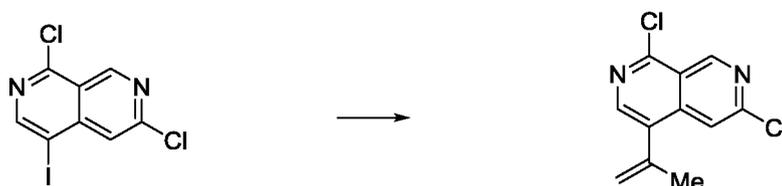
Стадия 2. Синтез 1,6-дихлор-4-йод-2,7-дизанафталина



5 6-Хлор-4-йод-2,7-дизанафталин-1(2H)-он (12 г, 39,15 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (80 мл), и смесь нагревали до 100°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток подвергали жидкостному  
10 разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 1,6-дихлор-4-йод-2,7-дизанафталин (10,60 г, 83,3%).

MS масса/заряд (ESI): 325,1 [M+H]<sup>+</sup>.

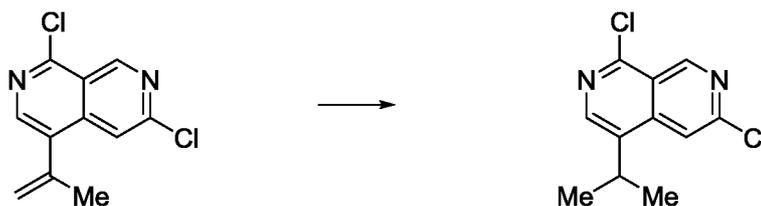
15 Стадия 3. Синтез 1,6-дихлор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2,7-дизанафталина



1,6-Дихлор-4-йод-2,7-дизанафталин (10,60 г, 32,62 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (5,50 г, 32,70 ммоль) смешивали в диоксане (60 мл) и воде (10 мл), добавляли карбонат калия (13,60 г, 98,10 ммоль) и бис(ди-трет-бутил(4-  
20 диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (2,34 г, 3,30 ммоль) и смесь нагревали до 50°C и обеспечивали протекание реакции в течение 1 часа. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при  
25 пониженном давлении и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 1,6-дихлор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2,7-дизанафталин (5 г, 64,1%).

MS масса/заряд (ESI): 239,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез 1,6-дихлор-4-изопропил-2,7-дизазанафталина

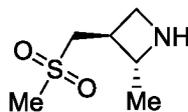


1,6-Дихлор-4-(проп-1-ен-2-ил)-2,7-дизазанафталин (5 г, 20,91 ммоль) растворяли в этилацетате (80 мл), добавляли диоксид платины (5,72 мг, 25,20 ммоль), реакционную систему удаляли и заполняли водородом, операции повторяли 3 раза и в смеси обеспечивали протекание реакции в атмосфере водорода в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 1,6-дихлор-4-изопропил-2,7-дизазанафталин (4 г, 79,3%).

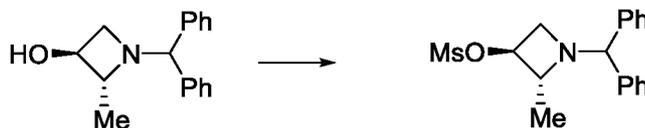
10 MS масса/заряд (ESI): 241,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 3

(2R,3S)-2-Метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин



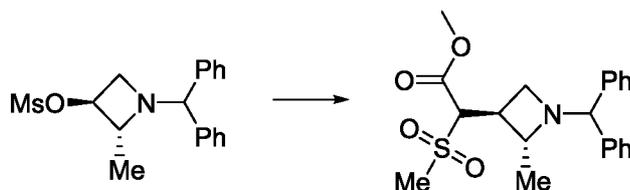
Стадия 1. Синтез (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфоната



15 (2R,3S)-1-Дифенилметил-2-метилазетидин-3-ол (10 г, 39,50 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл), добавляли триэтиламин (4,80 г, 47,30 ммоль), реакционный раствор охлаждали до 0°C, медленно добавляли по каплям метансульфонилхлорид (5 г, 43,40 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления воды, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (12,80 г).

25 MS масса/заряд (ESI): 332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

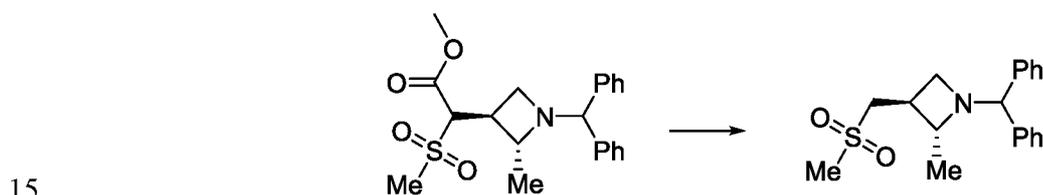
Стадия 2. Синтез метил-(S)-2-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетата



(2R,3S)-1-Дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (12,80 г, 38,62 ммоль) и метил-2-(метилсульфонил)ацетат (7,70 г, 50,60 ммоль) растворяли в DMF (100 мл), партиями добавляли гидрид натрия (2,20 г, 60% в минеральном масле, 55,50 ммоль), и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 15 минут, и затем нагревали до 80°C, и обеспечивали протекание реакции в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с этилацетатом и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой метил-(S)-2-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетат (11,60 г, 77,5%).

MS масса/заряд (ESI): 388,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидина

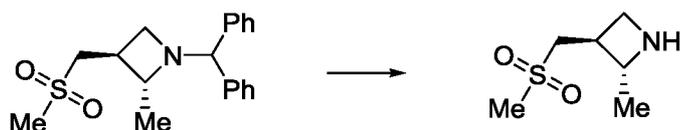


Метил-(S)-2-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-2-(метансульфонил)ацетат (11,60 г, 29,94 ммоль) растворяли в DMA (120 мл), добавляли хлорид лития (10,50 г, 247,50 ммоль), и смесь нагревали до 150°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с этилацетатом и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (9,20 г, 93,3%).

MS масса/заряд (ESI): 330,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез (2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидина

58



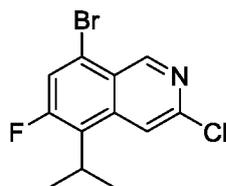
(2R,3S)-1-Дифенилметил-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (9,20 г, 27,92 ммоль) растворяли в метаноле (120 мл), добавляли TFA (5 мл) и гидроксид палладия (2,80 г), и реакционную систему удаляли и осуществляли заполнение водородом.

5 Операции повторяли три раза и в реакционном растворе обеспечивали протекание реакции в течение ночи в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой (2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (4 г).

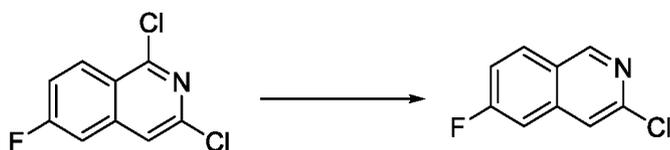
10 MS масса/заряд (ESI): 164,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение 4

#### 8-Бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин



Стадия 1. Синтез 3-хлор-6-фторизохинолина



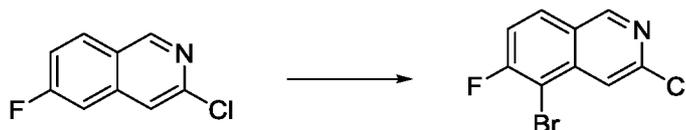
15 1,3-Дихлор-6-фторизохинолин (7,50 г, 34,72 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (40 мл) и йодистоводородной кислоте (20 мл, 45% водный раствор), добавляли красный фосфор (2,69 г, 86,8 ммоль), и температуру нагревали до 100°C, и в смеси обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до

20 комнатной температуры, концентрировали, разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водным насыщенным раствором карбоната натрия, органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли с помощью

25 колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фторизохинолин (4,90 г, 77,8%).

MS масса/заряд (ESI): 182,0 [M+H]<sup>+</sup>.

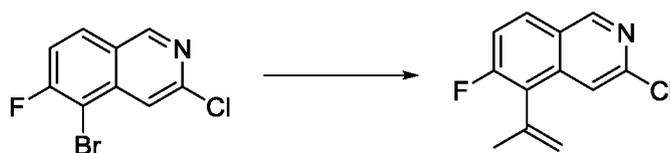
Стадия 2. Синтез 5-бром-3-хлор-6-фторизохинолина



3-Хлор-6-фторизохинолин (3,20 г, 17,62 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (20 мл), добавляли NBS (3,45 г, 19,38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор медленно добавляли к ледяной воде, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с этилацетатом и водой и органическую фазу отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 5-бром-3-хлор-6-фторизохинолин (4,0 г, 87,1%).

MS масса/заряд (ESI): 260,0 [M+H]<sup>+</sup>.

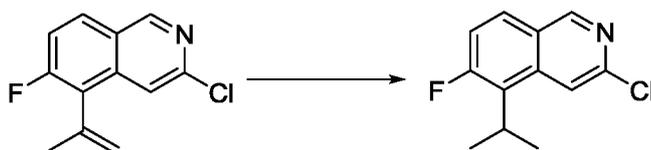
Стадия 3. Синтез 3-хлор-6-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолина



5-Бром-3-хлор-6-фторизохинолин (4,0 г, 15,36 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,71 г, 16,72 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (3 мл) и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладийдихлорид (562 мг, 0,77 ммоль) и карбонат цезия (10,01 г, 30,71 ммоль), и смесь нагревали до 80°C, и в смеси обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и затем разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (3,0 г, 88,1%).

MS масса/заряд (ESI): 222,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез 3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолина

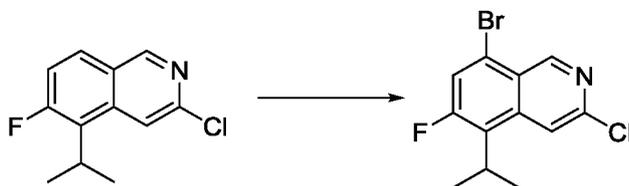


3-Хлор-6-фтор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (3,0 г, 13,53 ммоль) растворяли в этилацетате (30 мл), добавляли диоксид платины (615 мг, 2,71 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого

соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин (2,10 г, 69,4%).

MS масса/заряд (ESI): 224,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. Синтез 8-бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолина



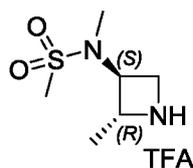
5 На ледяной бане к раствору 3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолина (800 мг, 3,58 ммоль) в концентрированной серной кислоте (5 мл) медленно добавляли порциями дибромгидантоин (1,12 г, 3,93 ммоль) и смесь перемешивали на ледяной бане дополнительно в течение 0,5 часа. Реакционный раствор осторожно добавляли к ледяной

10 воде и реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия. После фильтрации органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин (320 мг, 29,6%).

15 MS масса/заряд (ESI): 302,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение 5

Трифторацетат N-метил-N-((2R,3S)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида



Стадия 1. Синтез (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфоната



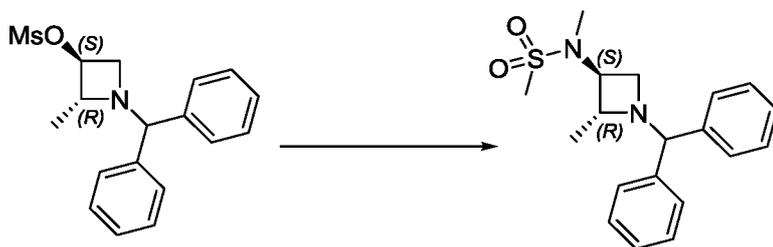
20 В реакционный флакон объемом 2 л добавляли (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ол (100 г, 397 ммоль), триэтиламин (110 мл, 793 ммоль) и безводный дихлорметан (1000 мл). Смесь охлаждали до 5°C в атмосфере азота и партиями добавляли метансульфоновый ангидрид (138 г, 795 ммоль) и смесь нагревали до комнатной

25 температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор подвергали

жидкостному разделению с водой и дихлорметаном и органическую фазу отделяли и последовательно промывали с помощью 5% раствора карбоната натрия и насыщенного раствора хлорида натрия. Органическую фазу отделяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта, представляющего собой (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (138 г).

MS масса/заряд (ESI): 332,1 [M+H]<sup>+</sup>.

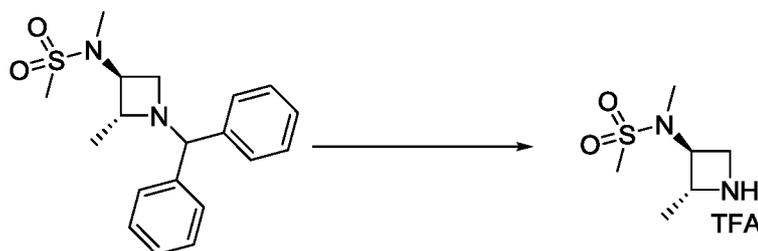
Стадия 2. Синтез N-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



При комнатной температуре (2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-илметансульфонат (138 г, 0,42 моль) растворяли в MeCN (950 мл), добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (273 г, 0,84 моль) и N-метилметансульфонамид (82 г, 0,75 моль) и смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, в реакционный раствор добавляли воду (0,5 л) и смесь экстрагировали этилацетатом (1 л x 2). Органические фазы объединяли, и промывали водным раствором насыщенного хлорида натрия, и разделяли с получением органических фаз, которые высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением органического растворителя и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого продукта, представляющего собой N-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (110 г, 76,7%).

MS масса/заряд (ESI): 345,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез трифторацетата N-метил-N-((2R,3S)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида



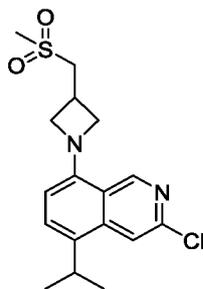
N-((2R,3S)-1-дифенилметил-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (85 г, 0,247 моль) растворяли в смешанном растворе MeOH (850 мл) и TFA (52 мл), добавляли 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (28 г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакционный раствор фильтровали над целитом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого продукта, представляющего собой трифторацетат N-метил-N-((2R,3S)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид (66 г).

<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H);

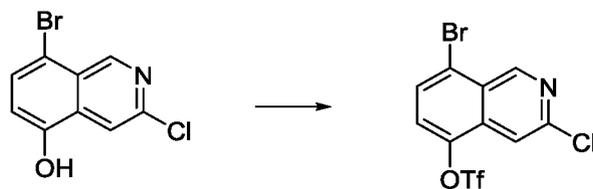
MS масса/заряд (ESI): 179,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Промежуточное соединение 6

3-Хлор-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин



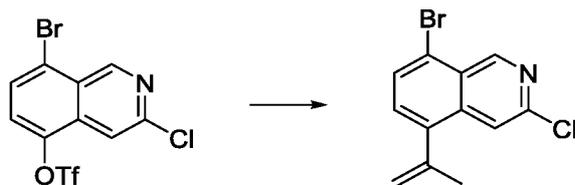
Стадия 1. Синтез 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоновой кислоты



8-Бром-3-хлоризохинолин-5-ол (5 г, 19,50 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), добавляли TEA (7,90 г, 78 ммоль) и реакционный раствор охлаждали до -60°C, медленно добавляли по каплям (TfO)<sub>2</sub>O (16,50 г, 58,50 ммоль), и смесь нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоновую кислоту (6,50 г, 85,3%).

MS масса/заряд (ESI): 390,0 [M+H]<sup>+</sup>.

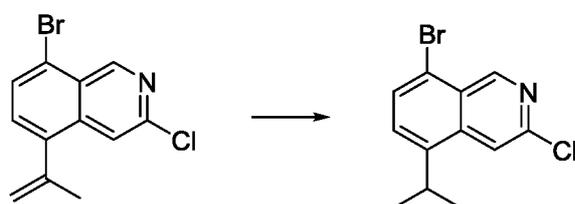
Стадия 2. Синтез 8-бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолина



8-Бром-3-хлоризохинолин-5-илтрифторметансульфоновую кислоту (6,50 г, 16,64 ммоль) растворяли в диоксане (60 мл) и добавляли H<sub>2</sub>O (6 мл), сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (4,20 г, 25 ммоль), карбонат калия (4,60 г, 33,40 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (610 мг, 0,84 ммоль), и смесь нагревали до 100°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (2,90 г, 61,7%).

MS масса/заряд (ESI): 282,0 [M+H]<sup>+</sup>.

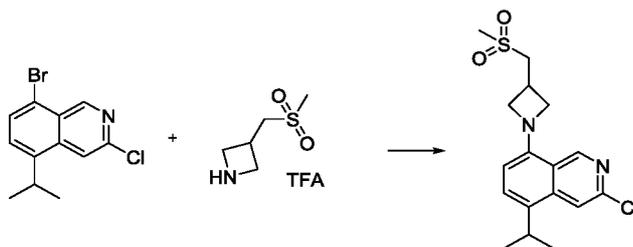
Стадия 3. Синтез 8-бром-3-хлор-5-изопропилизохинолина



8-Бром-3-хлор-5-(проп-1-ен-2-ил)изохинолин (2,90 г, 10,26 ммоль) растворяли в этилацетате (100 мл), добавляли PtO<sub>2</sub> (700 мг, 3,10 ммоль), реакционную систему удаляли и осуществляли заполнение водородом, операции повторяли 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 8-бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (2,70 г, 92,5%).

MS масса/заряд (ESI): 284,0 [M+H]<sup>+</sup>.

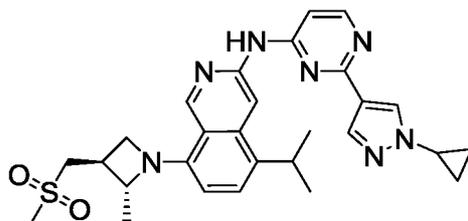
Стадия 4. Синтез 3-хлор-5-изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина



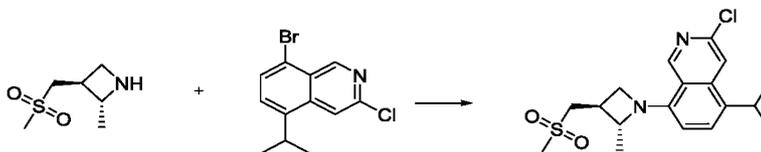
8-Бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (500 мг, 1,76 ммоль) и 3-  
 ((метансульфонил)метил)азетидинтрифторацетат (435 мг, 1,77 ммоль) растворяли в  
 диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг,  
 5 0,17 ммоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный  
 раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном  
 давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и  
 водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия,  
 концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной  
 10 хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-5-  
 изопропил-8-(3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (286 мг, 46,0%).  
 MS масса/заряд (ESI): 353,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Эталонный пример 1

N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-  
 15 3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



Стадия 1. Синтез 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-  
 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина



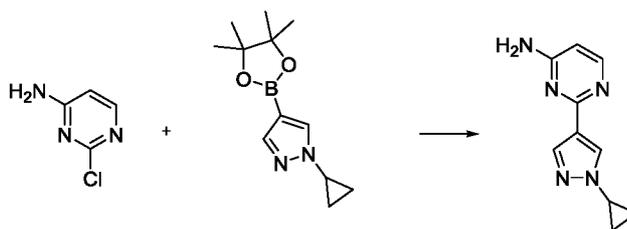
20 8-Бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (500 мг, 1,76 ммоль) и (2R,3S)-2-метил-3-  
 ((метансульфонил)метил)азетидин (462 мг, 2,83 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл),  
 добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг, 0,17 ммоль) и  
 смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор  
 охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении,

реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой

5 3-хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (318 мг, 49,2%).

MS масса/заряд (ESI): 367,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина



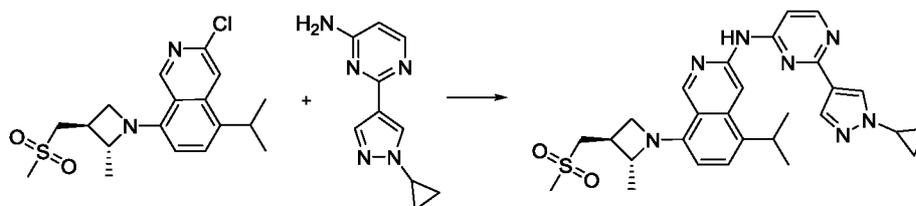
10 2-Хлорпиримидин-4-амин (1,29 г, 10 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (2,58 г, 11 ммоль) и карбонат калия (3,46 г, 25 ммоль) смешивали в диоксане (20 мл) и воде (2 мл), добавляли бис(трифенилфосфин)палладийдихлорид (702 мг, 1 ммоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной

15 температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 2-(1-

20 циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (1,05 г, 52,2%).

MS масса/заряд (ESI): 202,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

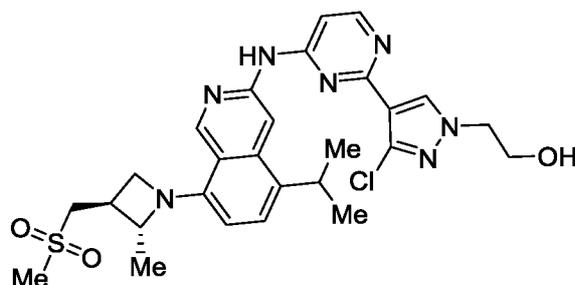


25 3-Хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,27 ммоль) и 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (54 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг,

- 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу
- 5 высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (31 мг, 21,6%).
- 10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,38 (dd, *J* = 6,8, 3,9 Гц, 6H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 2H);
- 15 MS масса/заряд (ESI): 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

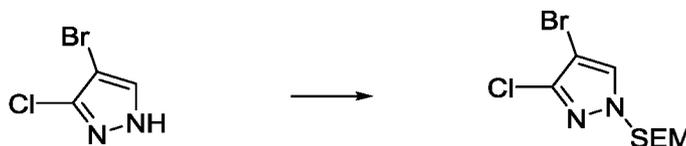
#### Эталонный пример 2

Получение 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанола



20

Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1H-пиразола



- 4-Бром-3-хлор-1H-пиразол (1,09 г, 6 ммоль) и карбонат калия (2,49 г, 18 ммоль) смешивали в ацетонитриле (20 мл), добавляли по каплям 2-
- 25 (триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,50 г, 9 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия.

Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 4-бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,59 г, 85,0%).

MS масса/заряд (ESI): 311,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола



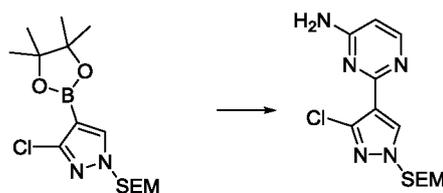
10 4-Бром-3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,59 г, 5,1 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-ди(1,3,2-диоксаборолан) (2,59 г, 10,2 ммоль) растворяли в диоксане (30 мл), добавляли фосфат калия (3,18 г, 15 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид (412,4 мг, 0,5 ммоль) и смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 12 часов. Смесь охлаждали до комнатной

15 температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке

20 соединения, представляющего собой 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,22 г, 66,7%).

MS масса/заряд (ESI): 359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез 2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина

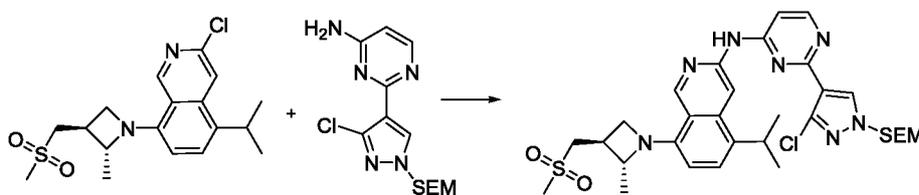


25 2-Хлорпиримидин-4-амин (388,6 мг, 3 ммоль), 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (1,22 г, 3,4 ммоль) и карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль) добавляли к смешанному растворителю, состоящему из

диоксана (10 мл) и воды (2 мл), добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид (247,4 мг, 0,3 ммоль) и реакционный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (490 мг, 50,1%).

MS масса/заряд (ESI): 326,1 [M+H]<sup>+</sup>.

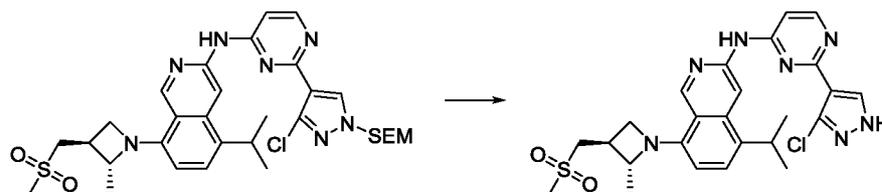
10 Стадия 4. Синтез N-(2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



3-Хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,27 ммоль) и 2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (88 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль) и смесь нагревали до 105°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(3-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (81 мг, 45,7%).

MS масса/заряд (ESI): 656,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. Синтез N-(2-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

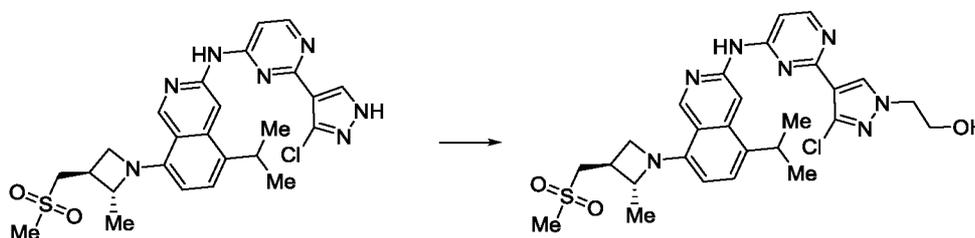


N-(2-(3-Хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (81 мг, 0,12 ммоль) растворяли в THF (2 мл), добавляли 1 М раствор TBAF (2 мл, 2 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (31 мг, 49,1%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,50 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,61-3,49 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,84 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,36-1,26 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. Синтез 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанола



N-(2-(3-Хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (57,9 мг, 0,11 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), добавляли карбонат цезия (107,5 мг, 0,33 ммоль), и смесь нагревали до 40°C, и обеспечивали протекание реакции в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном

давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством

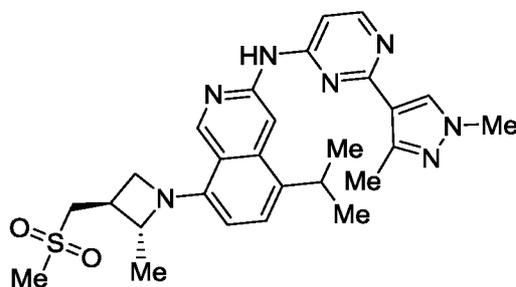
5 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол (21,1 мг, 33,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 3H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 1H),  
10 3,60-3,51 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,35-1,27 (m, 6H); MS масса/заряд (ESI): 570,2 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол также получали в соответствии с эталонным примером 1.

15 Пример 1

Получение N-(2-(1,3-диметил-1H-пиразолил-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин



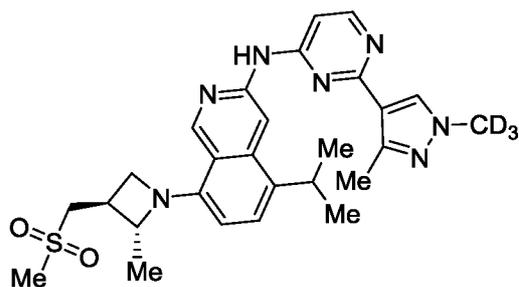
N-(2-(1,3-Диметил-1H-пиразолил-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-  
20 3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,08 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,29-4,10 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 3H), 2,99 (s, 3H),  
25 2,91-2,83 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,35-1,30 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2

Получение 5-изопропил-N-(2-(3-метил-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



5-Изопропил-N-(2-(3-метил-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

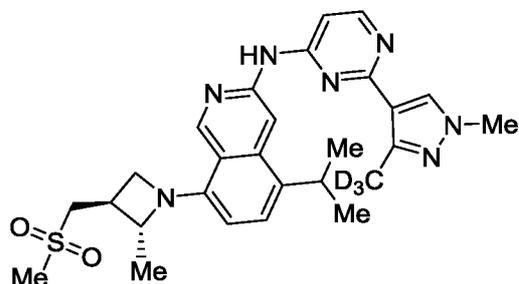
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,37-1,31 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 523,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### Пример 3

Получение 5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-3-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин



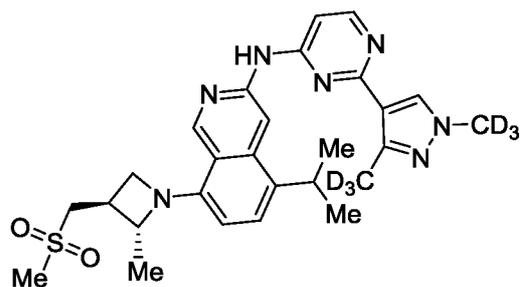
5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-3-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 523,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 4

Получение N-(2-(1,3-бис(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин

20

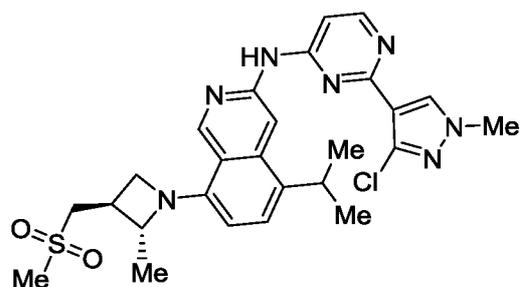


N-(2-(1,3-бис(Метил-d3)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 5

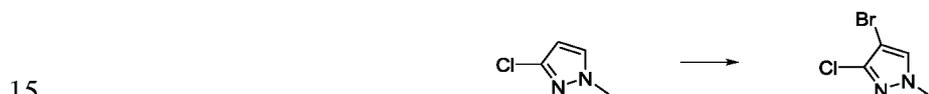
Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин



10 N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1

или синтезировали в соответствии со следующими стадиями.

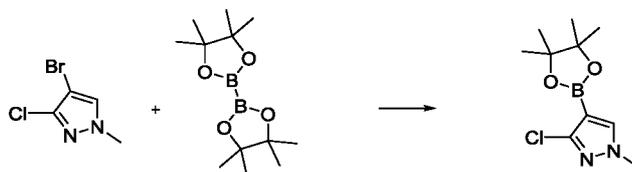
Стадия 1. Синтез 4-бром-3-хлор-1-метил-1Н-пиразола



3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол (500 мг, 4,29 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и охлаждали до 0°C, партиями добавляли NBS (764 мг, 4,29 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергли жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 4-бром-3-хлор-1-метил-1Н-пиразол (790 мг, 94,2%).

20

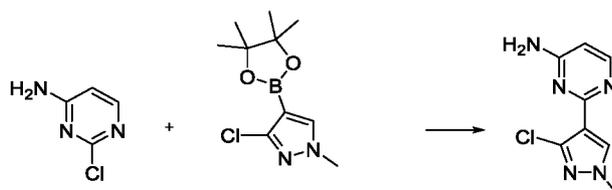
Стадия 2. Синтез 3-хлор-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола



4-Бром-3-хлор-1-метил-1H-пиразол (790 мг, 4,04 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-ди(1,3,2-диоксаборолан) (1,23 г, 4,85 ммоль) растворяли в диоксане (15 мл), добавляли фосфат калия (793 мг, 8,08 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид (300 мг, 0,41 ммоль) и смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (590 мг, 60,2%).

MS масса/заряд (ESI): 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. Синтез 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амина

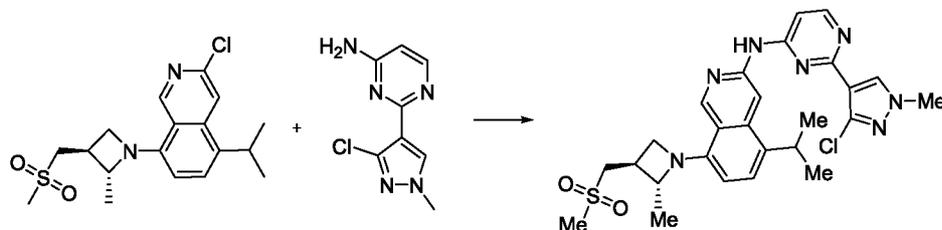


2-Хлорпиримидин-4-амин (259 мг, 2 ммоль), 3-хлор-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (534 мг, 2,20 ммоль) и карбонат калия (829 мг, 6 ммоль) смешивали с диоксаном (5 мл) и водой (1 мл), добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладийдихлорид (146 мг, 0,20 ммоль) и смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством

колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (143 мг, 34,2%).

MS масса/заряд (ESI): 210,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Стадия 4. Синтез N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амина



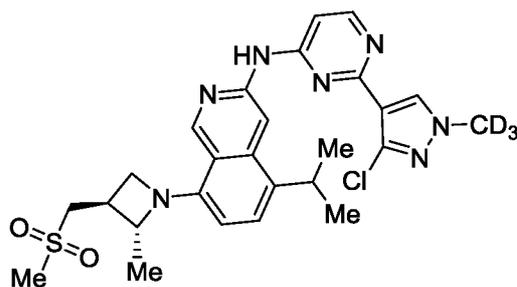
3-Хлор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,27 ммоль) и 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (57 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 моль) и BrettPhos Pd G3 (24 мг, 27 мкмоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амина (44 мг, 30,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,21 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,51 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,34-1,26 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 6

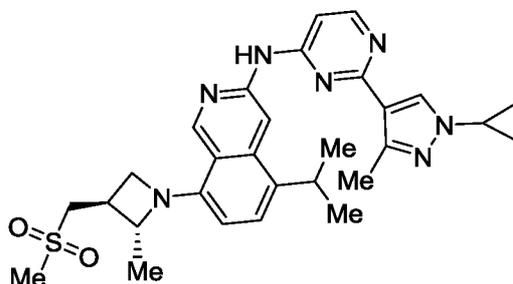
25 Получение N-(2-(3-хлор-1-(метил-*d*3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



N-(2-(3-Хлор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

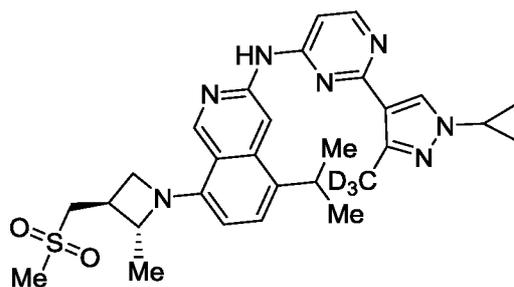
- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,25 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,67-3,48 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 1,43 (d,  $J = 6,1$  Гц, 3H), 1,33-1,27 (m, 6H);  
MS масса/заряд (ESI): 543,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 10 **Пример 7**  
Получение N-(2-(1-циклопропил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



- 15 N-(2-(1-Циклопропил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.  
MS масса/заряд (ESI): 546,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- 20 **Пример 8**  
Получение N-(2-(1-циклопропил-3-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин

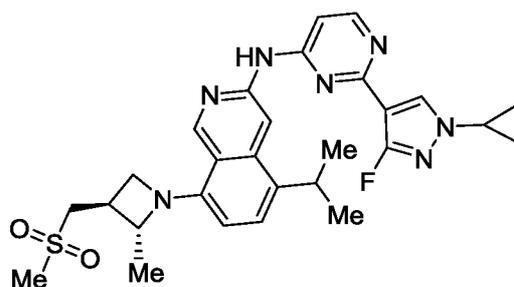


N-(2-(1-Циклопропил-3-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 549,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 9

Получение N-(2-(1-циклопропил-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

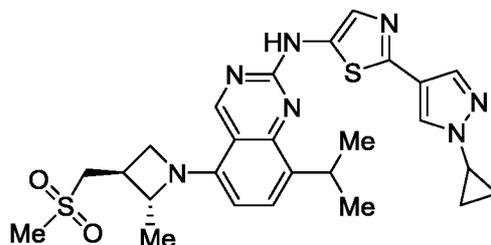


10 N-(2-(1-Циклопропил-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 550,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 10

15 Получение 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амина

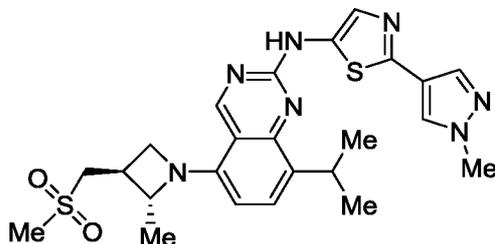


2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

20 MS масса/заряд (ESI): 538,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 11

Получение N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-5-амин

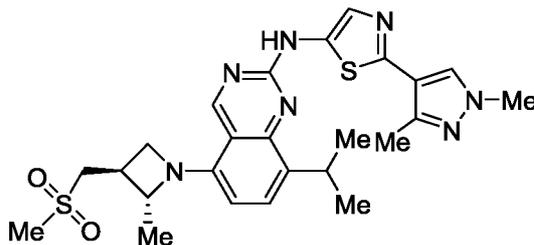


5 N-(8-Изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиазол-5-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 512,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 12

10 Получение 2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амин

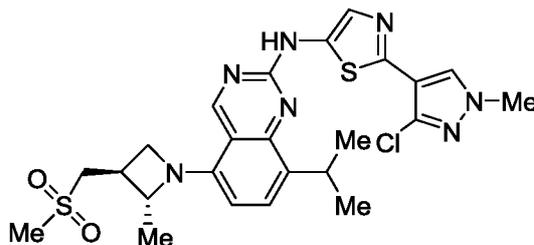


15 2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 13

Получение 2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амин



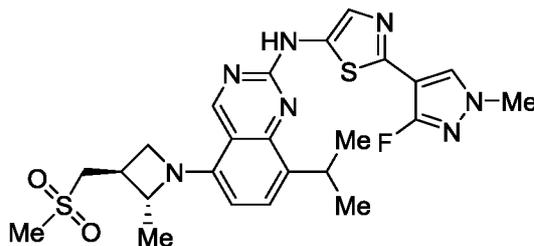
2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 546,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Пример 14

Получение 2-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амина



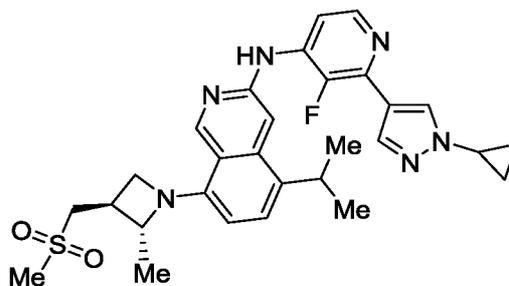
2-(3-Фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-N-(8-изопропил-5-((2R,3S)-2-метил-3-

10 ((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)хиназолин-2-ил)тиазол-5-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 15

15 Получение N-(2-(1-циклопропил-1Н-пиразолил-4-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амина

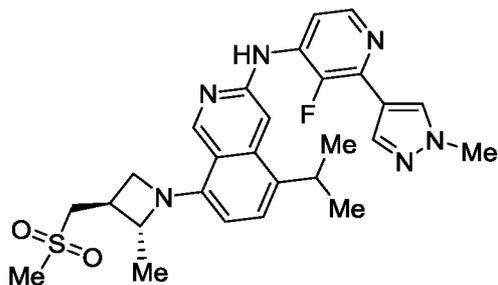


N-(2-(1-Циклопропил-1Н-пиразолил-4-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

20 MS масса/заряд (ESI): 549,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 16

Получение N-(3-фтор-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

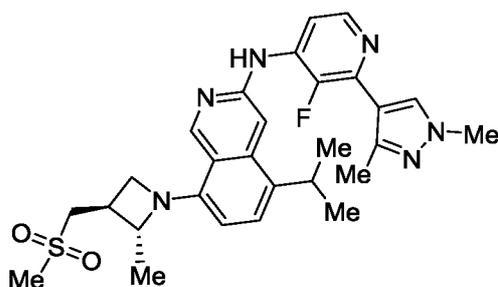


N-(3-Фтор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 523,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 17

Получение N-(2-(1,3-диметил-1H-пиразолил-4-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин

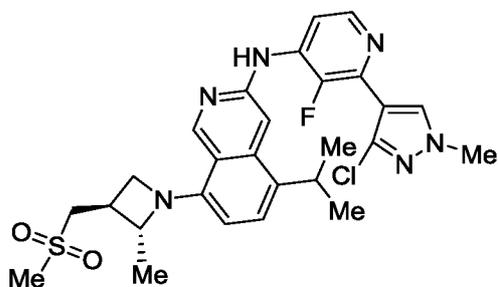


10 N-(2-(1,3-Диметил-1H-пиразолил-4-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 537,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 18

15 Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин



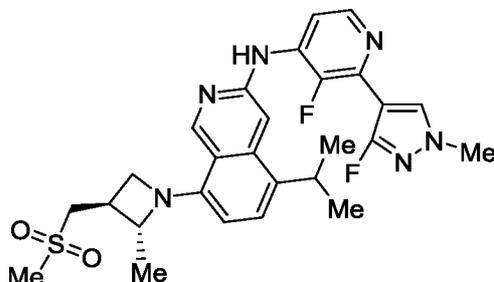
N-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-фторпиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

20

MS масса/заряд (ESI): 557,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 19

Получение N-(3-фтор-2-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амина



5

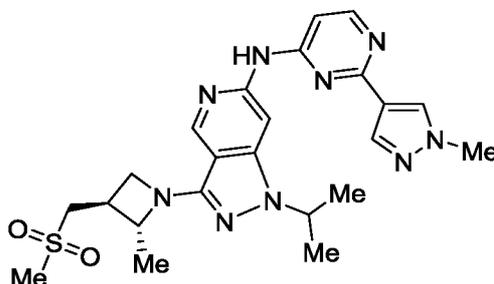
N-(3-Фтор-2-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### Пример 20

Получение 1-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амина

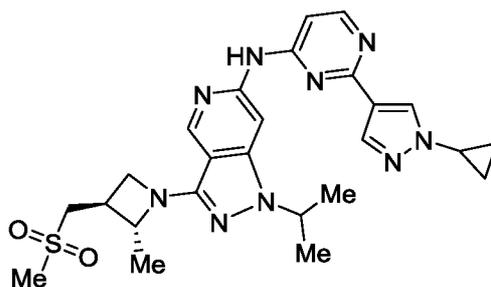


15 1-Изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 496,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 21

20 Получение N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амина

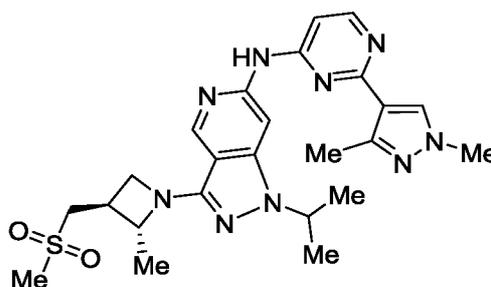


N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 22

Получение N-(2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин



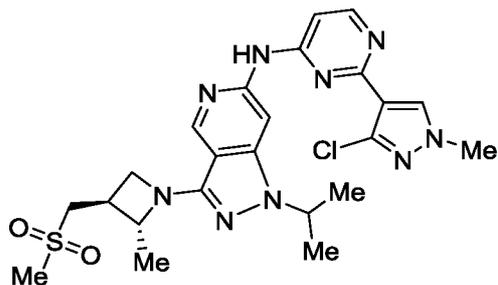
10 N-(2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,43 (d, *J* = 5,6 Гц, 6H);

15 MS масса/заряд (ESI): 510,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 23

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин

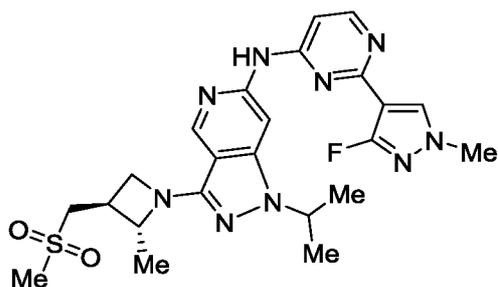


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

5 MS масса/заряд (ESI): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 24

Получение N-(2-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразолил-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин



10

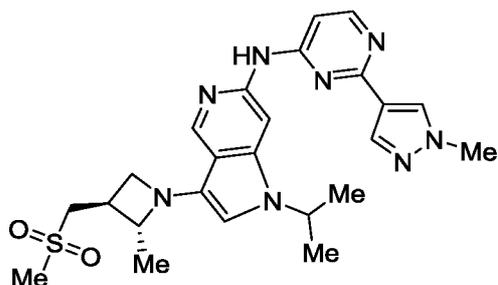
N-(2-(3-Фтор-1-метил-1Н-пиразолил-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Пример 25

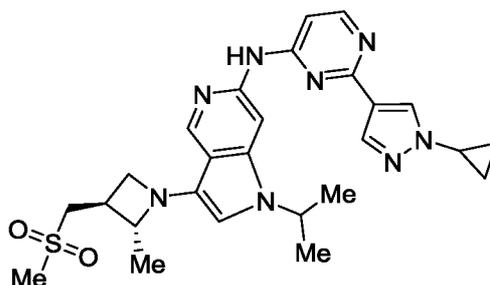
Получение 1-изопропил-N-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин



1-Изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 495,2 [M+H]<sup>+</sup>.

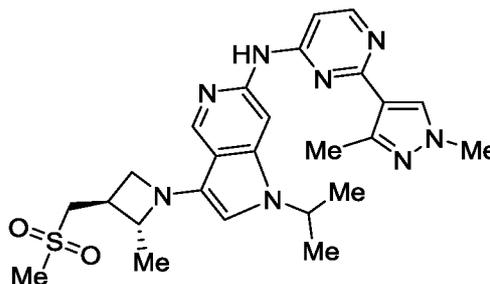
5 Пример 26  
Получение N-(2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин



10 N-(2-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.  
MS масса/заряд (ESI): 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 27

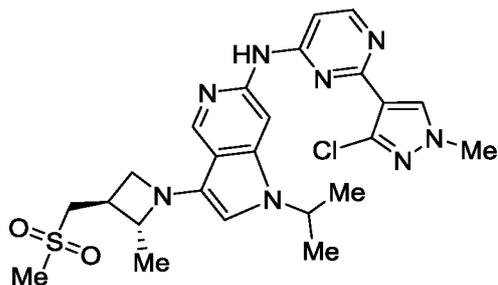
15 Получение N-(2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин



20 N-(2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.  
MS масса/заряд (ESI): 509,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 28

25 Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин

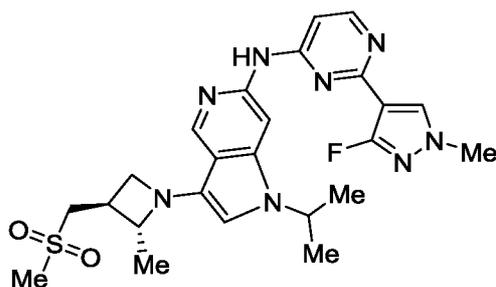


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

5 MS масса/заряд (ESI): 529,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 29

Получение N-(2-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин



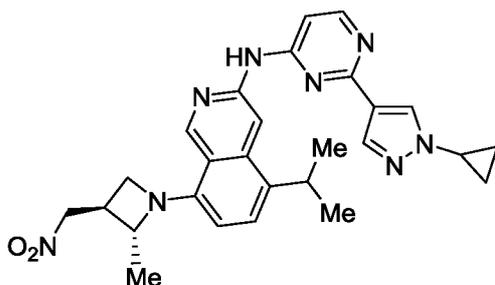
10 N-(2-(3-Фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-1-изопропил-3-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 513,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Пример 30

Получение N-(2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетин-1-ил)изохинолин-3-амин



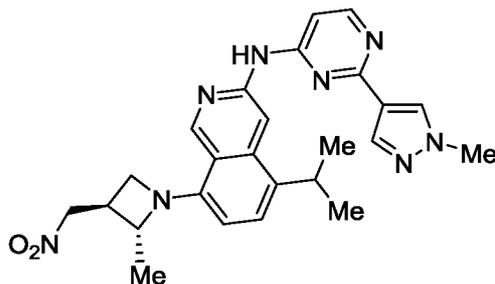
N-(2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 499,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Пример 31

Получение 5-изопропил-N-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

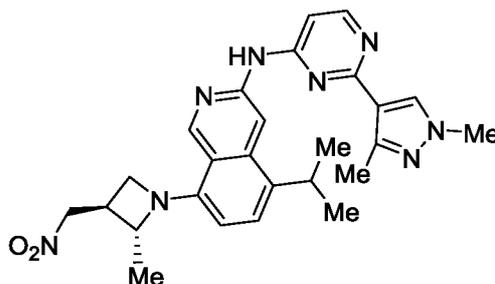


10 5-Изопропил-N-(2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 473,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 32

15 Получение N-(2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

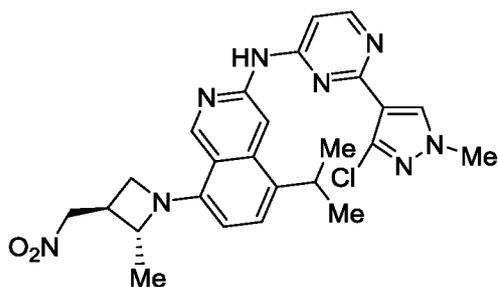


N-(2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

20 MS масса/заряд (ESI): 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 33

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

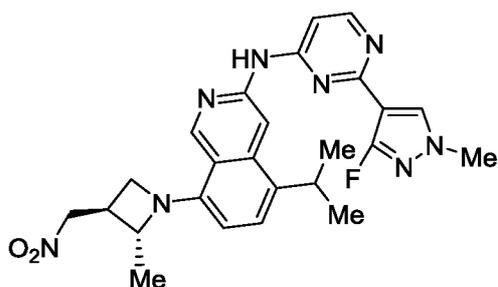


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 507,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 34

Получение N-(2-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

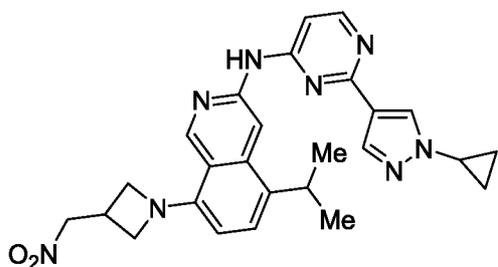


10 N-(2-(3-Фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3R)-2-метил-3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 491,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 35

15 Получение N-(2-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



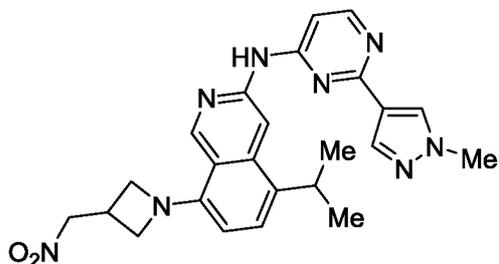
N-(2-(1-Циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

20

MS масса/заряд (ESI): 485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 36

Получение 5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-(3-(нитрометил)азациклодекстрин-1-ил)изохинолин-3-амина

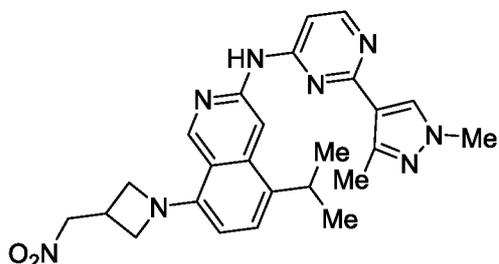


5 5-Изопропил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-(3-(нитрометил)азациклодекстрин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 459,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Пример 37

Получение N-(2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

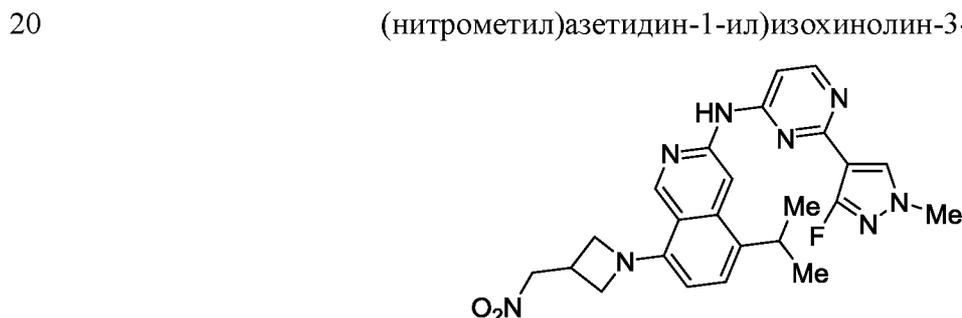


15 N-(2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 473,2 [M+H]<sup>+</sup>.

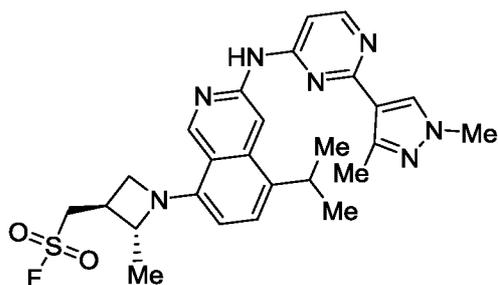
### Пример 38

Получение N-(2-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-(3-(нитрометил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



20



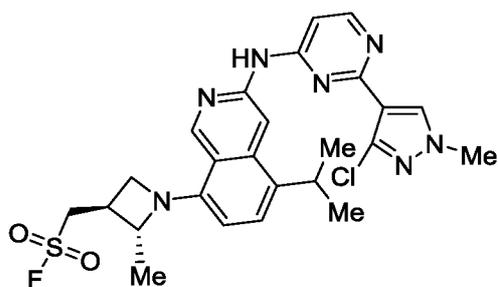


((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилхинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонилфторид получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 524,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 42

Получение ((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилхинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонилфторида

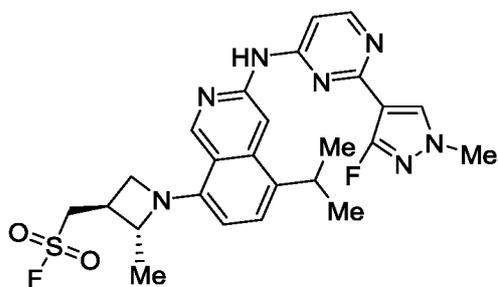


10 ((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилхинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонилфторид получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 43

15 Получение ((2R,3S)-1-(3-((2-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилхинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонилфторида



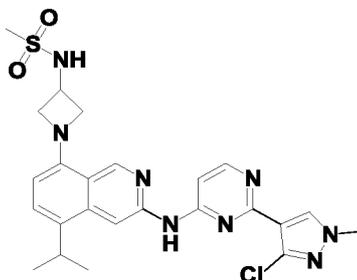
((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Фтор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилхинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонилфторид получали в соответствии с эталонным примером 1.

20

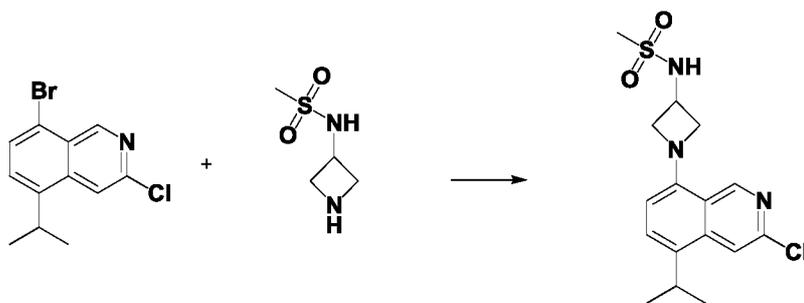
MS масса/заряд (ESI): 528,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 44

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамида



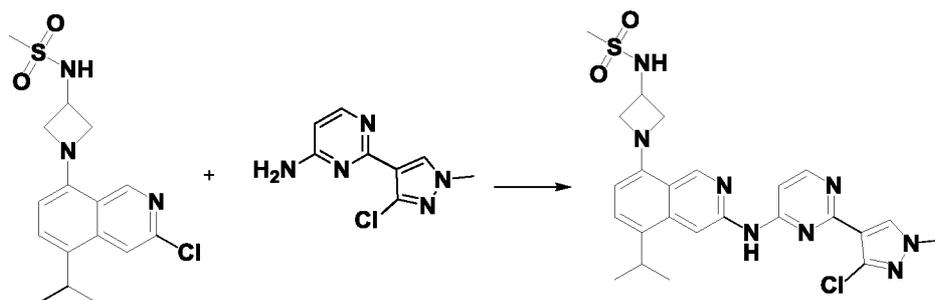
5 Стадия 1. Синтез N-(1-(3-хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамида



8-Бром-3-хлор-5-изопропилизохинолин (300 мг, 1,05 ммоль) и N-(азетидин-3-ил)метансульфонамид (158 мг, 1,05 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг, 0,17 ммоль) и смесь нагревали до 125°C под действием микроволнового излучения и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(1-(3-хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамид (170 мг, 45,6%).

20 MS масса/заряд (ESI): 354,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамида



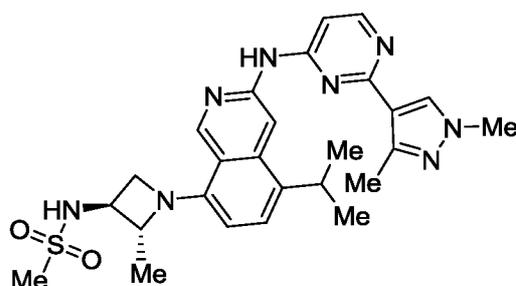
N-(1-(3-Хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамид (50 мг, 0,14 ммоль) и 2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (30 мг, 0,14 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (81 мг, 0,25 ммоль) и Хантphos Pd G4 (26 мг, 27 мкмоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции под действием микроволнового излучения при 120°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамид (11 мг, 14,9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42-8,39 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H);

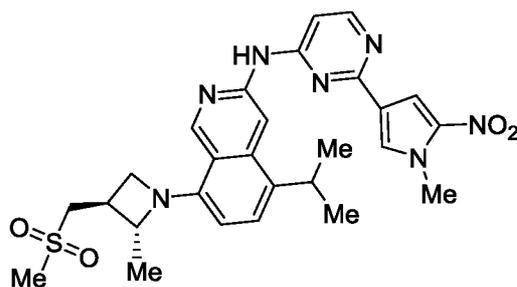
MS масса/заряд (ESI): 527,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 45

20 Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилхинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонимида





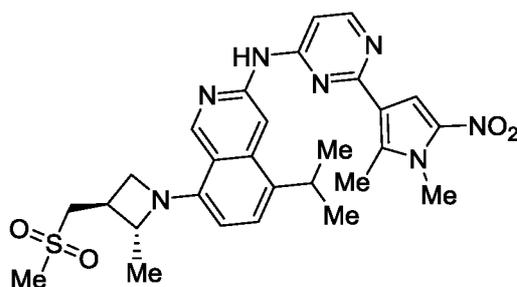


5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(1-метил-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 550,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 49

Получение N-(2-(1,2-диметил-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

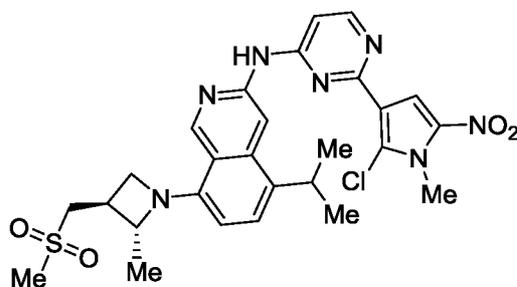


10 N-(2-(1,2-Диметил-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 564,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 50

15 Получение N-(2-(2-хлор-1-метил-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



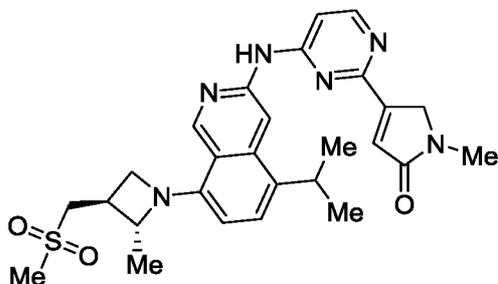
N-(2-(2-Хлор-1-метил-5-нитро-1H-пиррол-3-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

20

MS масса/заряд (ESI): 584,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 51

Получение 4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она



5

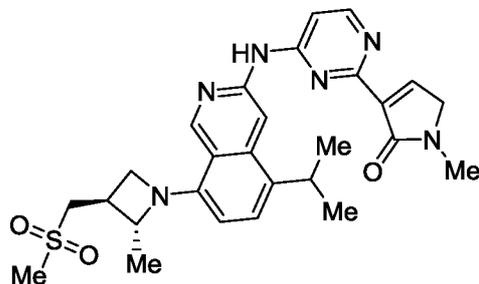
4-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он  
получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### Пример 52

Получение 3-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-она



15

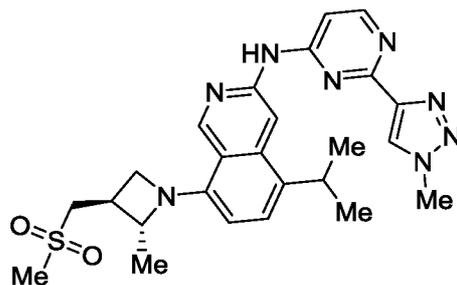
3-(4-((5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он  
получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 53

Получение 5-изопропил-N-(2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

20

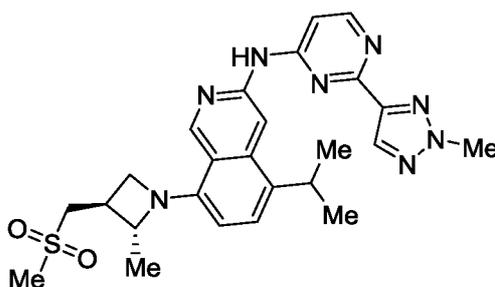


5-Изопропил-N-(2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

5 MS масса/заряд (ESI): 507,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 54

Получение 5-изопропил-N-(2-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

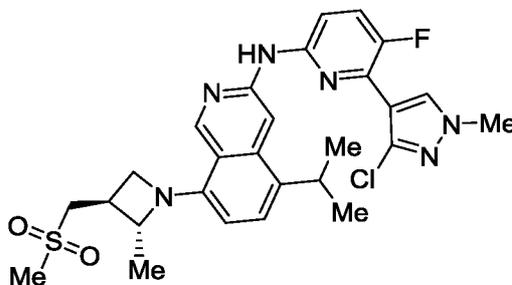


10 5-Изопропил-N-(2-(2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метилсульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 507,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 55

15 Получение N-(6-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин



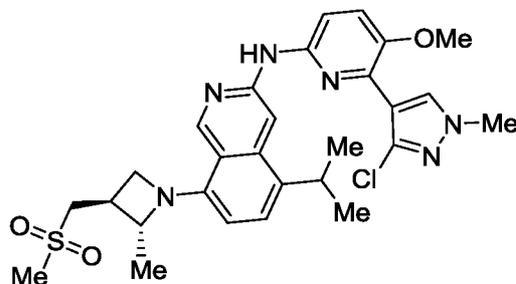
N-(6-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

20

MS масса/заряд (ESI): 557,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 56

Получение N-(6-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амина



5

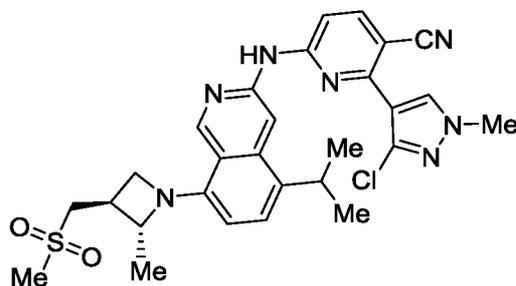
N-(6-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 569,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### Пример 57

Получение 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)никотинитрила

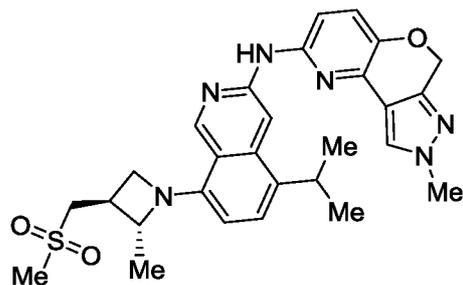


15 2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)никотинитрил получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 564,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 58

20 Получение N-(5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)-8-метил-6,8-дигидропиразол[4',3':4,5]пирано[3,2-b]пиридин-2-амина

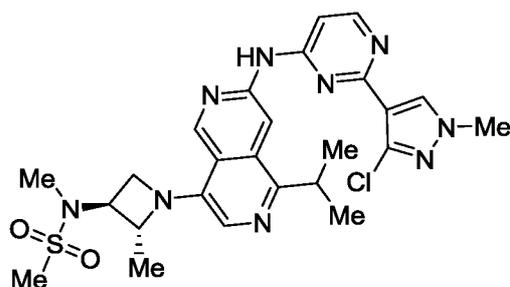


N-(5-Изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)-8-метил-6,8-дигидропиразол[4',3':4,5]пирано[3,2-b]пиридин-2-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

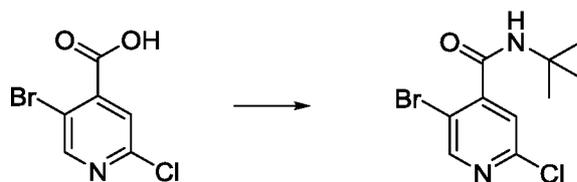
5 MS масса/заряд (ESI): 533,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 59

Получение N-((2R,3S)-1-(7-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

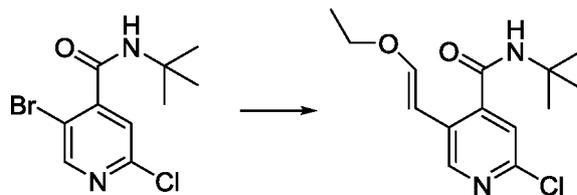


10 Стадия 1. Синтез 5-бром-N-(трет-бутил)-2-хлоризоникотинамида



5-Бром-2-хлоризоникотиновую кислоту (20 г, 84,60 ммоль) и 2-метилпропан-2-амин (7,31 г, 100 ммоль) растворяли в DMF (150 мл), партиями добавляли НАТУ (38 г, 100 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор подвергли жидкостному разделению с этилацетатом и водой и органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу разделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 5-бром-N-(трет-бутил)-2-хлоризоникотинамид (15,50 г, 62,8%). MS масса/заряд (ESI): 291,0 [M+H]<sup>+</sup>.

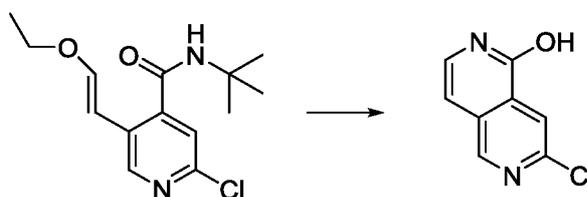
Стадия 2. Синтез (E)-N-(трет-бутил)-2-хлор-5-(2-этоксиэтинил)изоникотинамида



5-Бром-N-(трет-бутил)-2-хлоризоникотинамид (15,50 г, 53,16 ммоль) растворяли в диоксане (150 мл) и воде (30 мл), добавляли (E)-2-(2-этоксиэтил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (11,59 г, 58,50 ммоль), карбонат цезия (32,58 г, 100 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (3,89 г, 5,32 ммоль) и смесь нагревали до 80°C и обеспечивали протекание реакции в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой (E)-N-(трет-бутил)-2-хлор-5-(2-этоксиэтил)изоникотинамид (9,50 г, 63,2%).

MS масса/заряд (ESI): 283,1 [M+H]<sup>+</sup>.

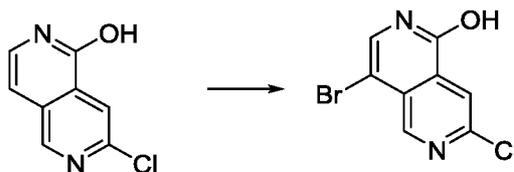
Стадия 3. Синтез 7-хлор-2,6-дизанафталин-1-ола



(E)-N-(трет-Бутил)-2-хлор-5-(2-этоксиэтил)изоникотинамид (9,50 г, 33,59 ммоль) растворяли в TFA (50 мл) и смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой 7-хлор-2,6-дизанафталин-1-ол (5,66 г, 93,3%).

MS масса/заряд (ESI): 181,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. Синтез 4-бром-7-хлор-2,6-дизанафталин-1-ола



7-Хлор-2,6-дизанафталин-1-ол (5,66 г, 31,34 ммоль) растворяли в дихлорметане (75 мл), добавляли NBS (6,69 г, 37,61 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор фильтровали при

пониженном давлении и осадок на фильтре собирали и затем высушивали с получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой 4-бром-7-хлор-2,6-дизанафталин-1-ол (5,80 г, 71,3%).

MS масса/заряд (ESI): 259,0 [M+H]<sup>+</sup>.

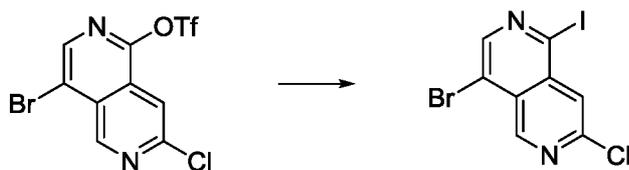
- 5 Стадия 5. Синтез 4-бром-7-хлор-2,6-дизанафталин-1-илтрифторметансульфоновой кислоты



- 10 4-Бром-7-хлор-2,6-дизанафталин-1-ол (5,80 г, 22,35 ммоль) растворяли в дихлорметане (80 мл) и ТЕА (4,52 г, 44,70 ммоль), реакционный раствор охлаждали до -75°C, по каплям медленно добавляли (TfO)<sub>2</sub>O (25,39 г, 90 ммоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции при -75°C в течение 0,5 часа, и медленно нагревали до комнатной температуры, и обеспечивали протекание реакции в течение 0,5 часа. Реакцию гасили посредством добавления воды и экстрагировали дихлорметаном, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при
- 15 пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 4-бром-7-хлор-2,6-дизанафталин-1-илтрифторметансульфоновую кислоту (5,71 г, 65,3%).

MS масса/заряд (ESI): 391,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. Синтез 4-бром-7-хлор-1-йод-2,6-дизанафталина

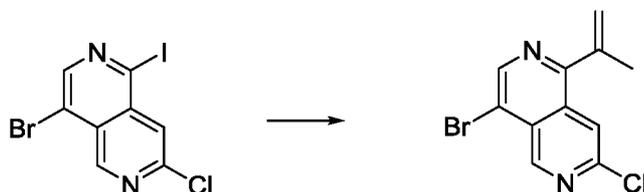


- 20 4-Бром-7-хлор-2,6-дизанафталин-1-илтрифторметансульфоновую кислоту (5,71 г, 14,58 ммоль) и NaI (10,94 г, 73 ммоль) смешивали в ACN (100 мл), реакционный раствор охлаждали до 0°C, по каплям медленно добавляли раствор из трифторметансульфоновой кислоты (4,50 г, 30 ммоль) в ACN (10 мл) и в смеси обеспечивали протекание реакции при
- 25 комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с EA и водой и органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу разделяли, и высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного целевого соединения, представляющего собой 4-бром-7-хлор-1-йод-2,6-дизанафталин (5,28 г, 98,0%).

MS масса/заряд (ESI): 369,0 [M+H]<sup>+</sup>.

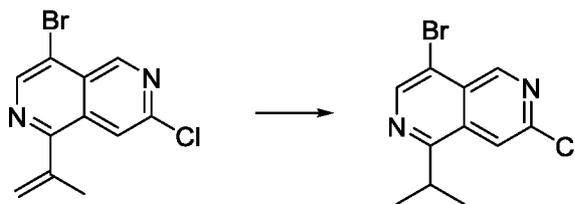
Стадия 7. Синтез 4-бром-7-хлор-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,6-дизанафталина



5 4-Бром-7-хлор-1-йод-2,6-дизанафталин (5,28 г, 14,29 ммоль) растворяли в диоксане (50 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл), добавляли сложный пинаколовый эфир изопронилбороновой кислоты (2,35 г, 14 ммоль), карбонат калия (4,60 г, 33,40 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (610 мг, 0,84 ммоль) и смесь нагревали до 100°C и обеспечивали протекание реакции в течение  
10 4 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением  
15 целевого соединения, представляющего собой 4-бром-7-хлор-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,6-дизанафталин (2,05 г, 50,6%).

MS масса/заряд (ESI): 283,0 [M+H]<sup>+</sup>.

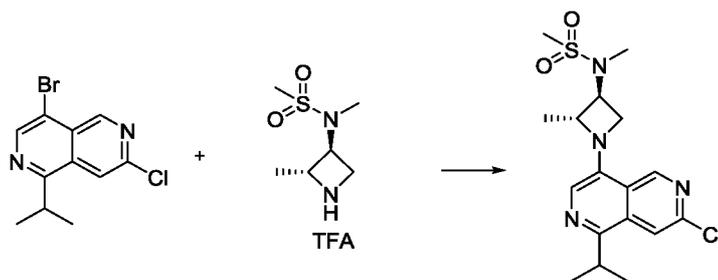
Стадия 8. Синтез 4-бром-7-хлор-1-изопропил-2,6-дизанафталина



20 4-Бром-7-хлор-1-(проп-1-ен-2-ил)-2,6-дизанафталин (2,05 г, 7,23 ммоль) растворяли в этилацетате (80 мл), добавляли PtO<sub>2</sub> (2,04 г, 9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 4-бром-7-хлор-1-изопропил-2,6-дизанафталин (1,20 г, 58,1%).

25 MS масса/заряд (ESI): 285,0 [M+H]<sup>+</sup>.

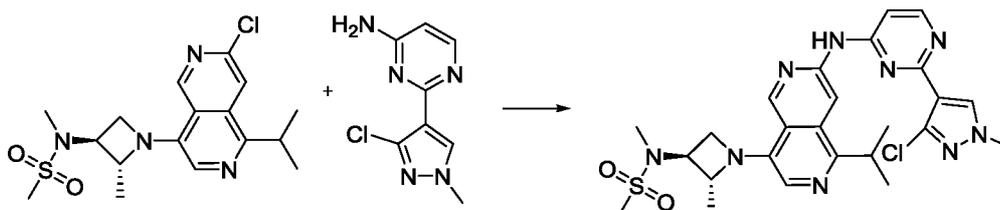
Стадия 9. Синтез N-((2R,3S)-1-(7-хлор-1-изопропил-2,6-дизанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



4-Бром-7-хлор-1-изопропил-2,6-дизанафталин (471 мг, 1,65 ммоль) и трифторацетат N-метил-N-((2R,3S)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида (470 мг, 1,70 ммоль) смешивали в диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг, 0,17 ммоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-((2R,3S)-1-(7-хлор-1-изопропил-2,6-дизанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (230 мг, 36,4%).

MS масса/заряд (ESI): 383,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 10. Синтез N-((2R,3S)-1-(7-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



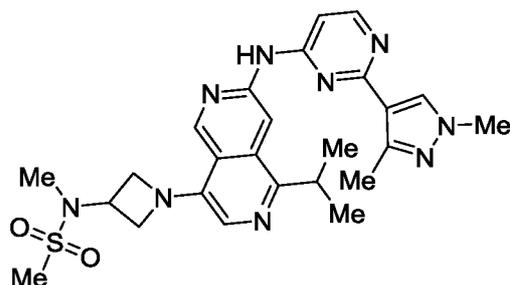
N-((2R,3S)-1-(7-Хлор-1-изопропил-2,6-дизанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (100 мг, 0,26 ммоль) и 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (55 мг, 0,26 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (24 мг, 26 мкмоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением органического растворителя и

разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-((2R,3S)-1-(7-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизаанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (56 мг, 38,7%).

5 MS масса/заряд (ESI): 556,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 60

Получение N-(1-(7-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизаанафталин-4-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

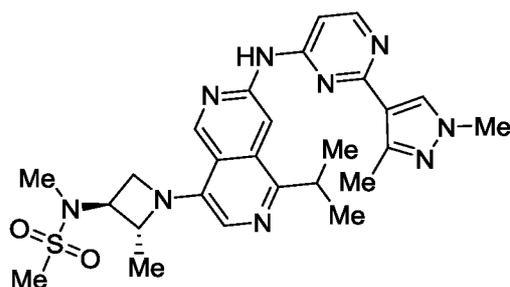


10 N-(1-(7-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизаанафталин-4-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 59.

MS масса/заряд (ESI): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 61

15 Получение N-((2R,3S)-1-(7-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизаанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



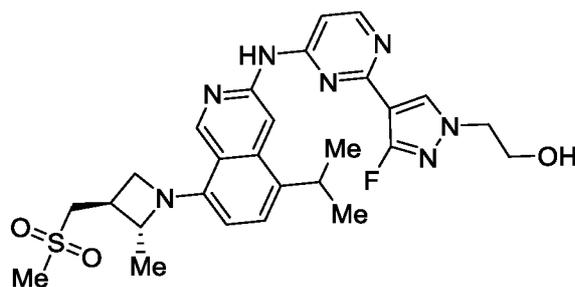
20 N-((2R,3S)-1-(7-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-дизаанафталин-4-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 59.

MS масса/заряд (ESI): 536,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 62

Получение 2-(3-фтор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанола

25

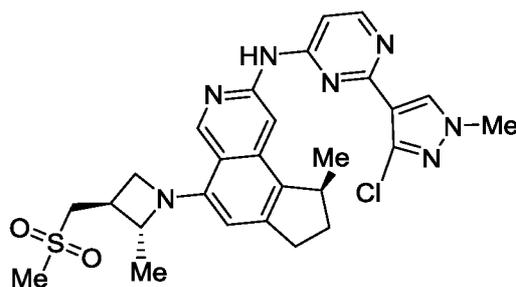


2-(3-Фтор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азабут-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанол получали в соответствии с эталонным примером 1 или 2.

5 MS масса/заряд (ESI): 554,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 63

Получение (S)-N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-9-метил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-8,9-дигидро-7H-циклопентан[f]изохинолин-2-амина



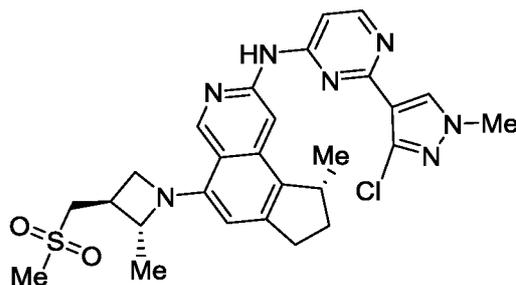
10 (S)-N-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-9-метил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-8,9-дигидро-7H-циклопентан[f]изохинолин-2-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

### Пример 64

Получение (R)-N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-9-метил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-8,9-дигидро-7H-циклопентан[f]изохинолин-2-амина



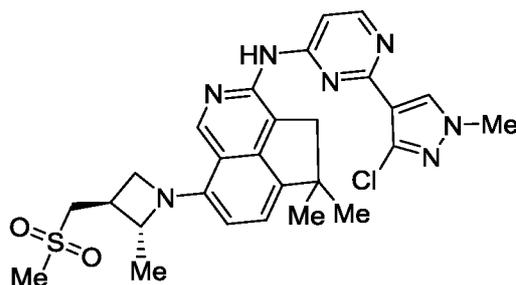
(R)-N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-9-метил-5-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-8,9-дигидро-7Н-циклопентан[f]изохинолин-2-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Пример 65

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-4,5-дигидроциклопентан[de]изохинолин-3-амина

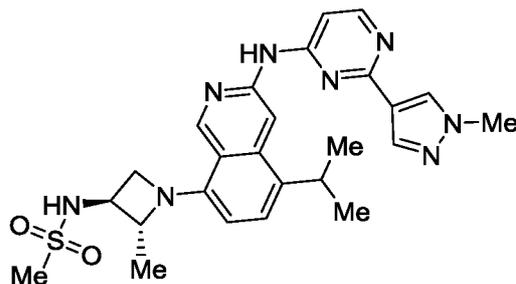


10 N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-4,5-дигидроциклопентан[de]изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 66

15 Получение N-((2R,3S)-1-(5-изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонимида



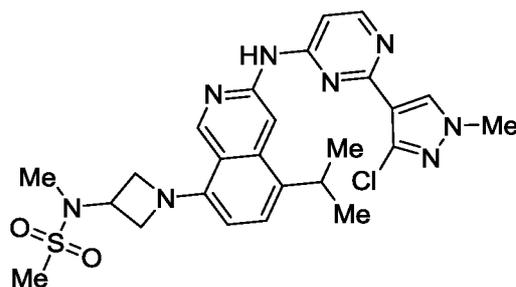
N-((2R,3S)-1-(5-Изопропил-3-((2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)изохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонимид получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 44.

20

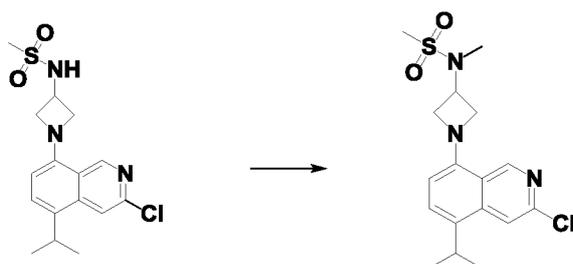
MS масса/заряд (ESI): 507,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 67

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

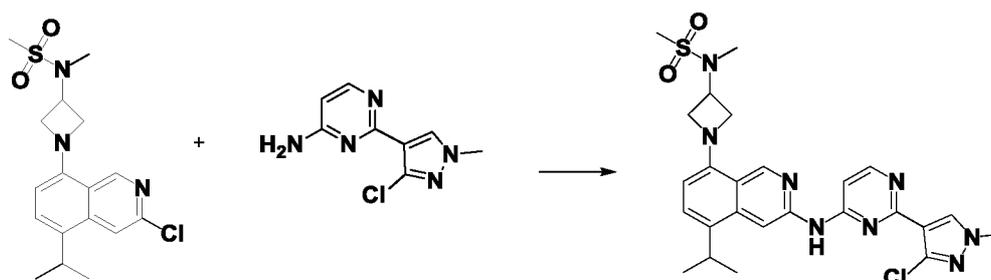


Стадия 1. Синтез N-(1-(3-хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



- 5 N-(1-(3-Хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамид (300 мг, 0,85 ммоль) растворяли в DMF (6 мл), добавляли карбонат цезия (552 мг, 1,70 ммоль) и йодметан (144 мг, 1,02 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(1-(3-хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (150 мг, 48,1%).
- 10
- 15 MS масса/заряд (ESI): 368,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



- N-(1-(3-Хлор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (60 мг, 0,16 ммоль) и 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (34 мг,
- 20

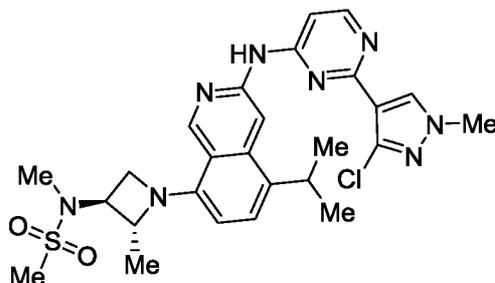
0,16 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (104 мг, 0,32 ммоль) и Xantphos Pd G4 (26 мг, 27 мкмоль) и в смеси обеспечивали протекание реакции под действием микроволнового излучения при 120°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (18 мг, 20,4%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,31-1,28 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 68

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

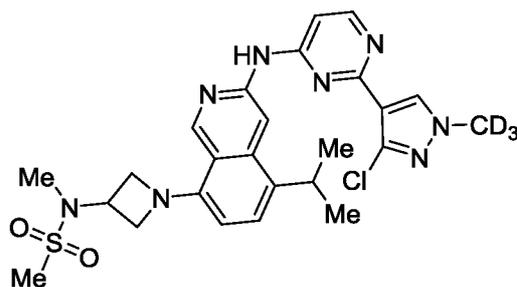


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 69

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

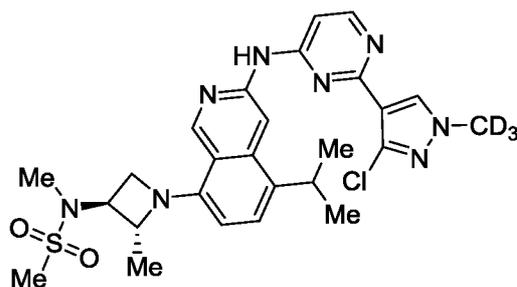


N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

5 MS масса/заряд (ESI): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 70

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



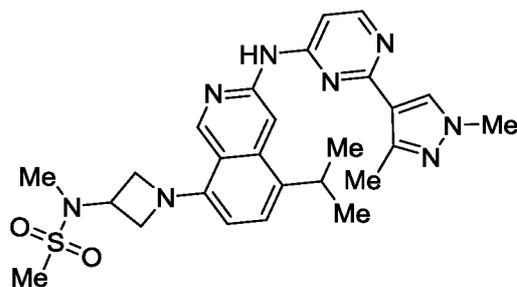
10 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-(метил-d3)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Пример 71

Получение N-(1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



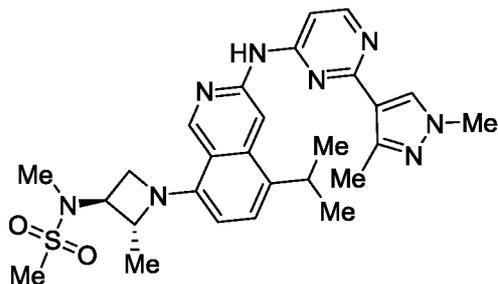
N-(1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Пример 72

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-

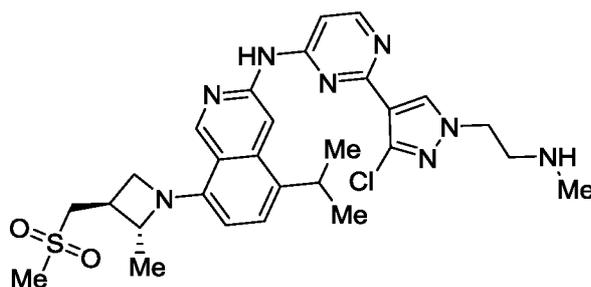
10 изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 535,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 73

Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-(метиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

15



N-(2-(3-Хлор-1-(2-(метиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

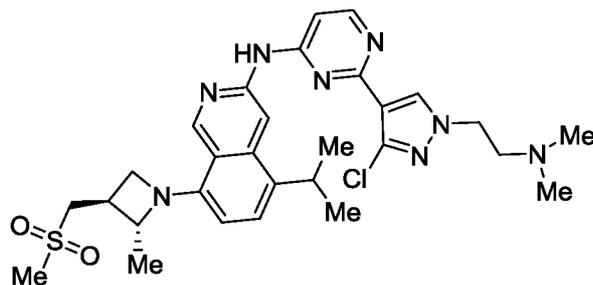
20 в соответствии с эталонным примером 1 или 2.

MS масса/заряд (ESI): 583,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 74

Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

25

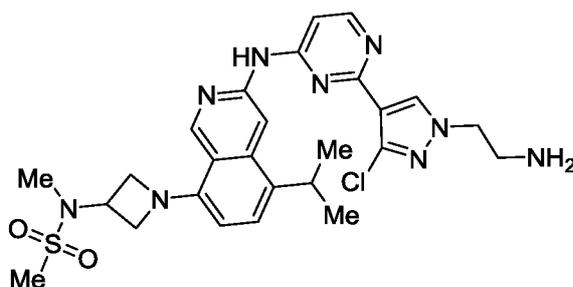


N-(2-(3-Хлор-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин  
получали в соответствии с эталонным примером 1 или 2.

5 MS масса/заряд (ESI): 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 75

Получение N-(1-(3-((2-(1-(2-аминоэтил)-3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

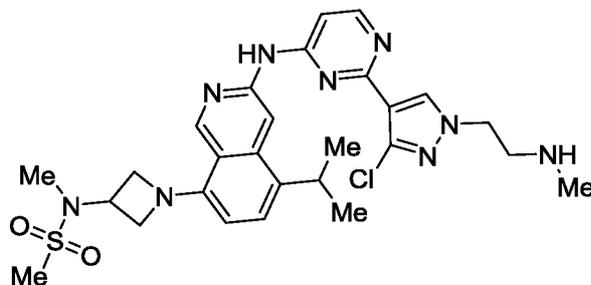


10 N-(1-(3-((2-(1-(2-Аминоэтил)-3-хлор-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 570,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 76

15 Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-(метиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



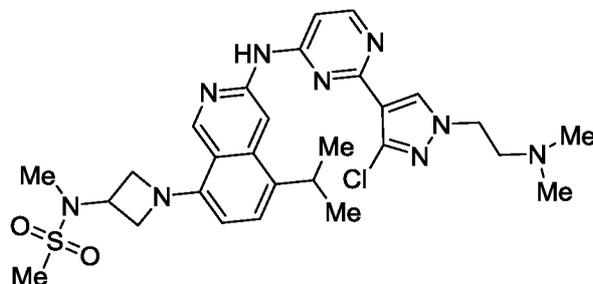
N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-(метиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

20

MS масса/заряд (ESI): 584,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 77

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



5

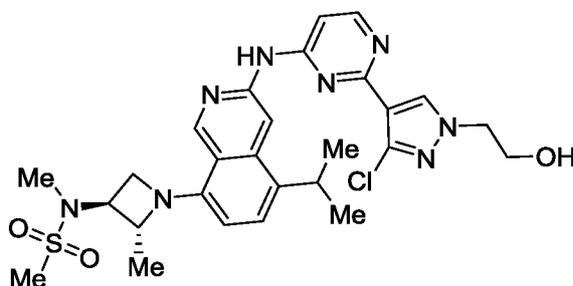
N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 598,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### Пример 78

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

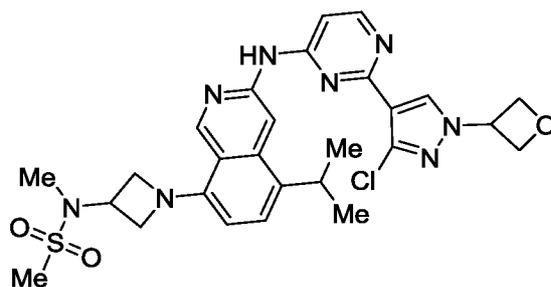


15 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 585,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 79

20 Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

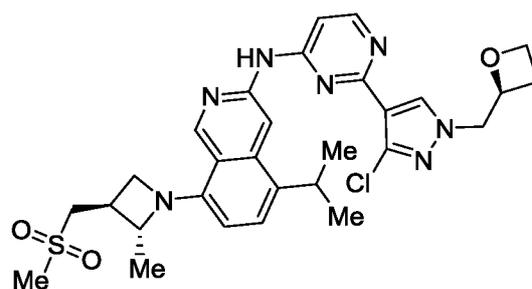


N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

5 MS масса/заряд (ESI): 583,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 80

Получение N-(2-(3-хлор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



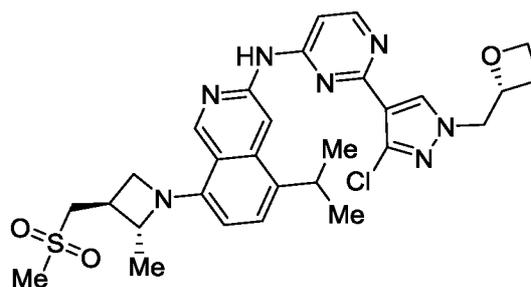
10 N-(2-(3-Хлор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или 2.

MS масса/заряд (ESI): 596,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 

#### Пример 81

Получение N-(2-(3-хлор-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



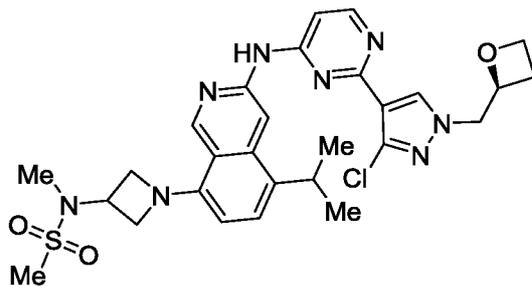
N-(2-(3-Хлор-1-(((R)-оксетан-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или 2.

MS масса/заряд (ESI): 596,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Пример 82

Получение (S)-N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



(S)-N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

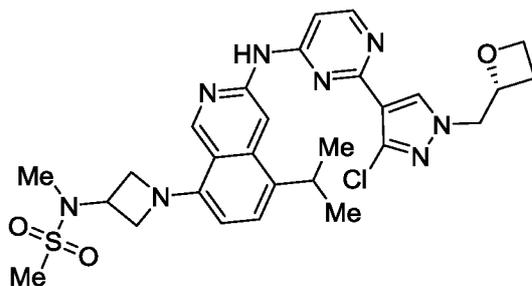
10

MS масса/заряд (ESI): 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 83

Получение (R)-N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

15



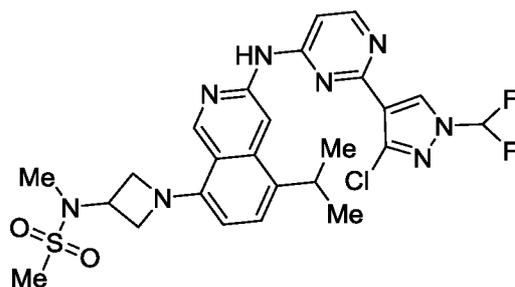
(R)-N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

20

MS масса/заряд (ESI): 597,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 84

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

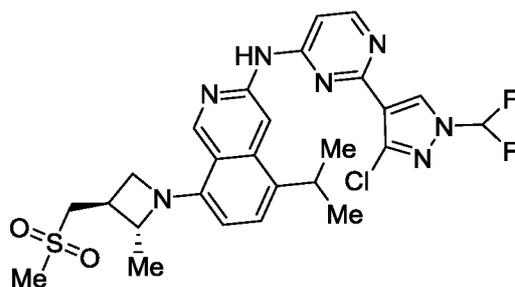


N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

5 MS масса/заряд (ESI): 577,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 85

Получение N-(2-(3-хлор-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



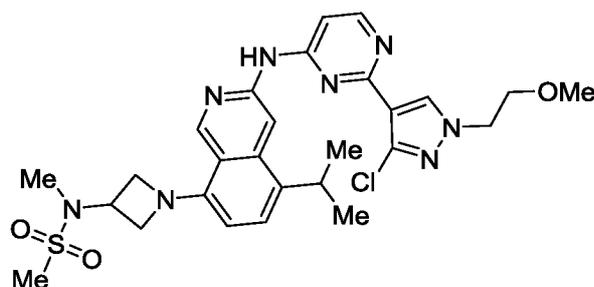
10 N-(2-(3-Хлор-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1 или 2.

MS масса/заряд (ESI): 576,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 

#### Пример 86

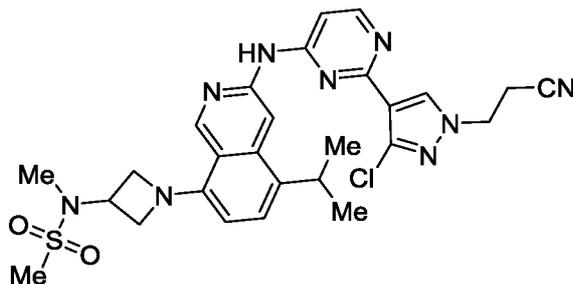
Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 585,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Пример 87  
Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

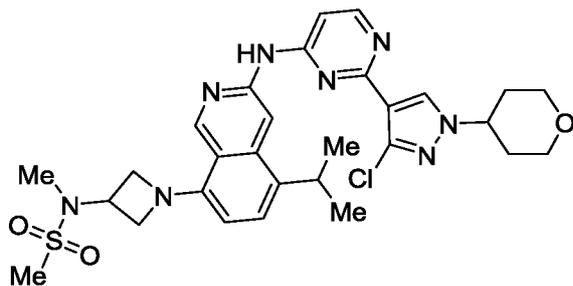


10 N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(2-цианоэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 580,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 88

15 Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

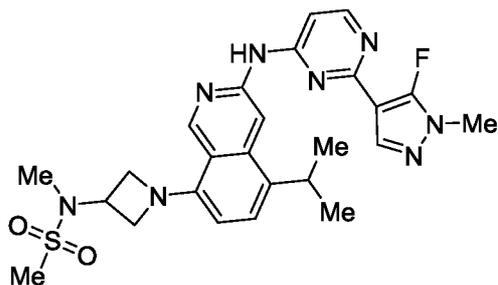


20 N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 611,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 89

Получение N-(1-(3-((2-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

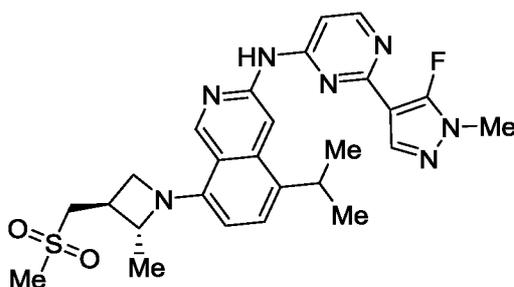


N-(1-(3-((2-(5-Фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

5 MS масса/заряд (ESI): 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 90

Получение N-(2-(5-фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

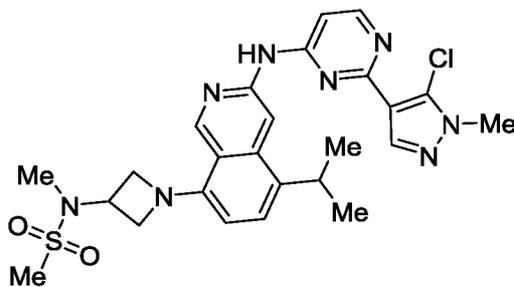


10 N-(2-(5-Фтор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 524,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 91

15 Получение N-(1-(3-((2-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



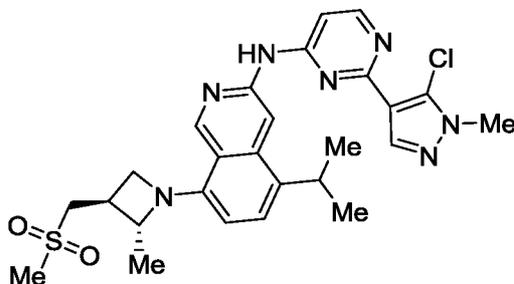
N-(1-(3-((2-(5-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

20

MS масса/заряд (ESI): 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 92

Получение N-(2-(5-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



5

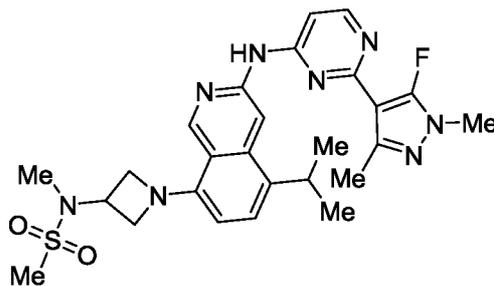
N-(2-(5-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,35-1,30 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 93

15 Получение N-(1-(3-((2-(5-фтор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

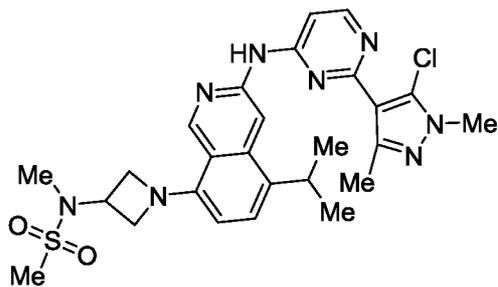


20 N-(1-(3-((2-(5-Фтор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 539,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 94

Получение N-(1-(3-((2-(5-хлор-1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

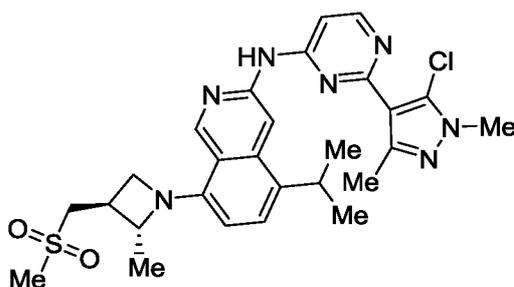


N-(1-(3-((2-(5-Хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

5 MS масса/заряд (ESI): 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 95

Получение N-(2-(5-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

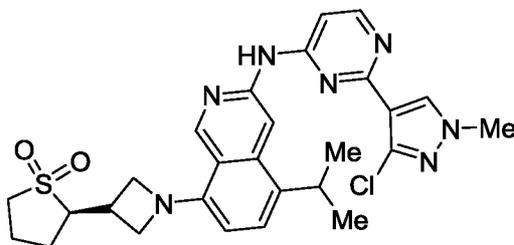


10 N-(2-(5-Хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 554,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 96

15 Получение (R)-2-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида

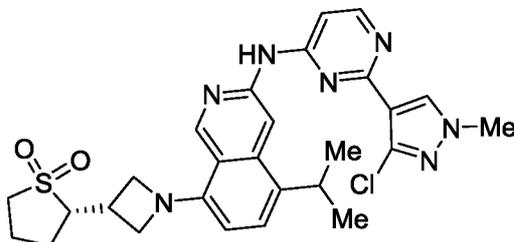


(R)-2-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксид получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

20 MS масса/заряд (ESI): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 97

Получение (S)-2-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида

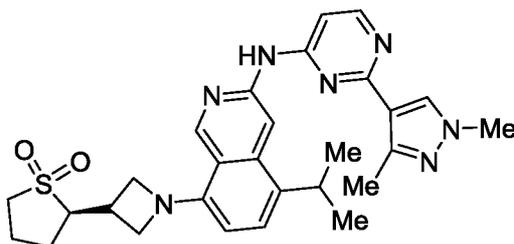


5 (S)-2-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксид получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 98

10 Получение (R)-2-(1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида

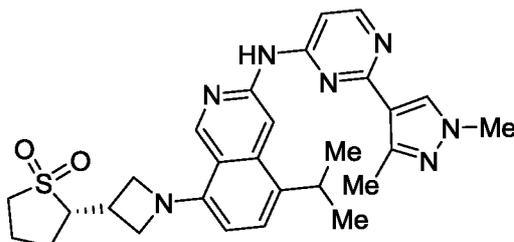


(R)-2-(1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксид получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 99

Получение (S)-2-(1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида



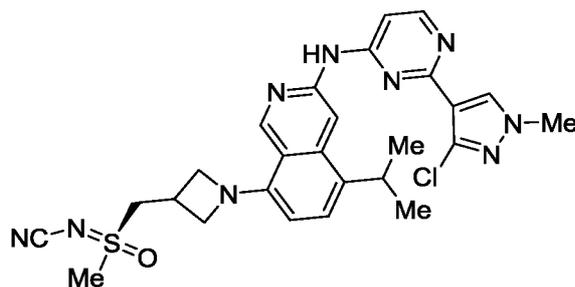
(S)-2-(1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксид получали в соответствии с эталонным примером 1.

MS масса/заряд (ESI): 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Пример 100

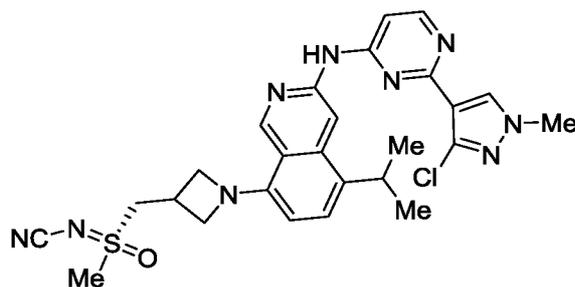
Получение N-(((1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-16-сульфанилиден)цианамида



10 N-(((1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-16-сульфанилиден)цианамид получали в соответствии с примером 67 или примером 5.  
MS масса/заряд (ESI): 550,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 101

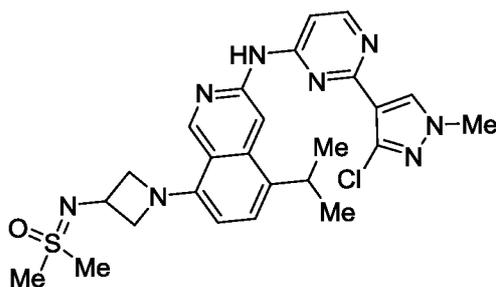
15 Получение N-(((1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-16-сульфанилиден)цианамида



20 N-(((1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-16-сульфанилиден)цианамид получали в соответствии с примером 67 или примером 5.  
MS масса/заряд (ESI): 550,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 102

25 Получение ((1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)имино)диметил-16-сульфанона



((1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)имино)диметил-16-сульфанон получали в соответствии с примером 67 или примером 5.

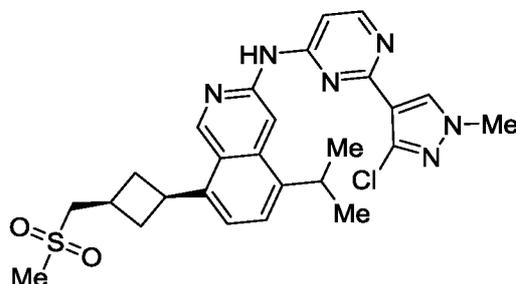
- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,14 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,27 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,48-4,39 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 1,30 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 525,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

#### Пример 103

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((1s,3s)-3-((метансульфонил)метил)циклобутил)изохинолин-3-амин

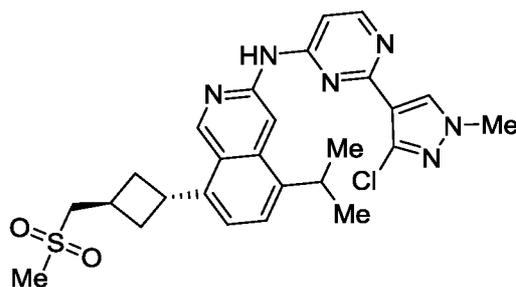


- 15 N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((1s,3s)-3-((метансульфонил)метил)циклобутил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 67 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 525,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 104

- 20 Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((1r,3r)-3-((метансульфонил)метил)циклобутил)изохинолин-3-амин

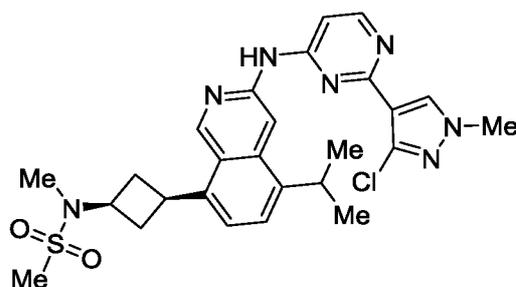


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((1r,3r)-3-((метансульфонил)метил)циклобутил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 67 или примером 5.

5 MS масса/заряд (ESI): 525,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 105

Получение N-((1s,3s)-3-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)циклобутил)-N-метилметансульфонамида

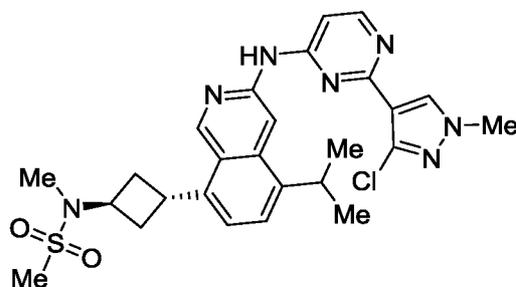


10 N-((1s,3s)-3-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)циклобутил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

MS масса/заряд (ESI): 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 106

15 Получение N-((1r,3r)-3-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)циклобутил)-N-метилметансульфонамида



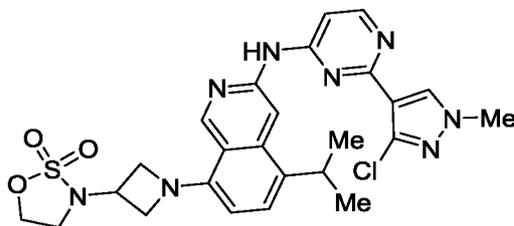
N-((1r,3r)-3-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)циклобутил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

20

MS масса/заряд (ESI): 540,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 107

Получение 3-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-1,2,3-оксатиазолиден-2,2-диоксида

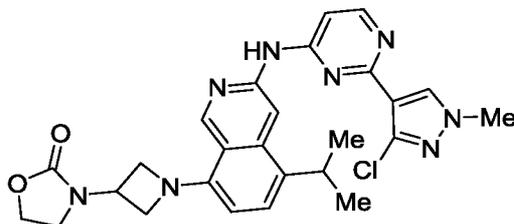


3-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-1,2,3-оксатиазолиден-2,2-диоксид получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 108

Получение 3-(1-(3-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)оксазолидин-2-она

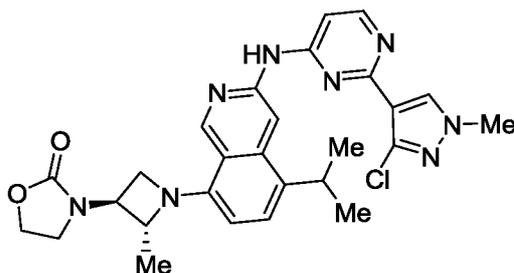


3-(1-(3-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)оксазолидин-2-он получали в соответствии с эталонным примером 1 или примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 109

Получение 3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)оксазолидин-2-она

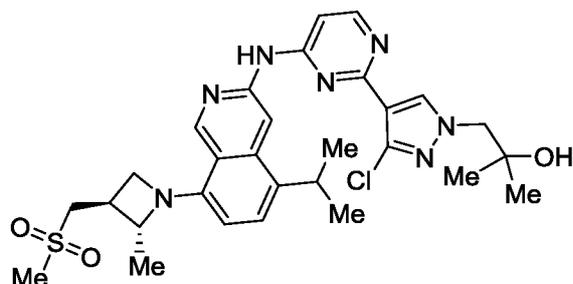


3-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)оксазолидин-2-он получали в соответствии с примером 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4,58 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 1,34 (d,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 3H), 1,24 (t,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 6H); MS масса/заряд (ESI): 533,2 [M+H] $^+$ .

#### Пример 110

10 Получение 1-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола

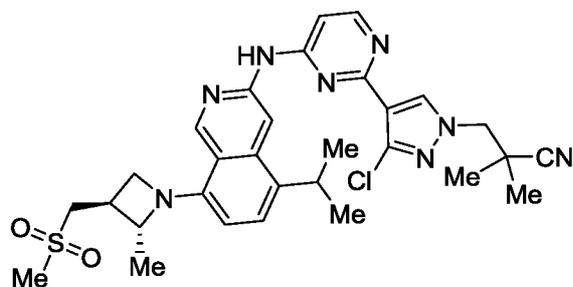


15 1-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 598,2 [M+H] $^+$ .

#### Пример 111

20 Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропаннитрила

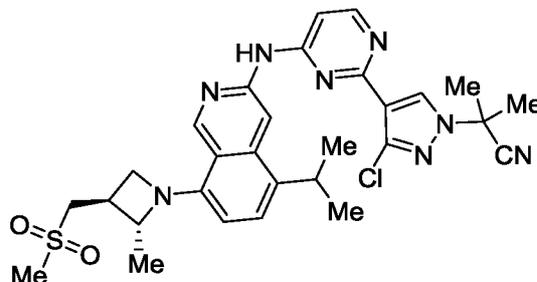


25 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2,2-диметилпропаннитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 607,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 112

Получение 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила



2-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

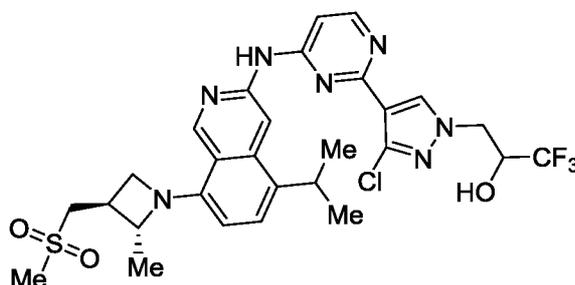
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,51-8,40 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,21 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,33-1,26 (m, 9H);

MS масса/заряд (ESI): 593,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Пример 113

Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола



3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол получали в соответствии с эталонным примером 2.

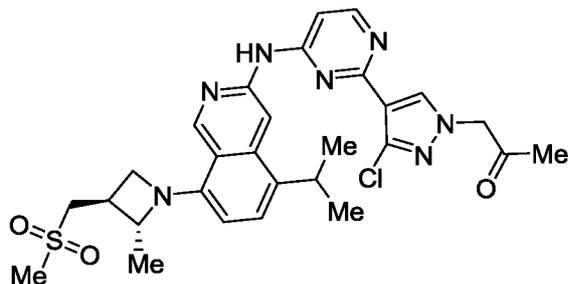
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,51-8,41 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H),

4,30-4,19 (m, 2H), 3,66-3,48 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 9H);

MS масса/заряд (ESI): 638,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 114

5 Получение 1-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-она

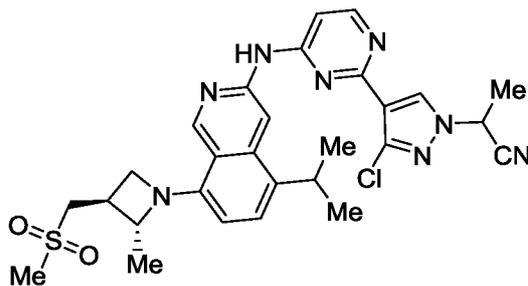


10 1-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-он получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 582,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 115

15 Получение 2-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрила



20 2-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаннитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,93 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 4,68 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,65 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,60-3,50 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 1,86 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,30-1,26 (m, 6H);

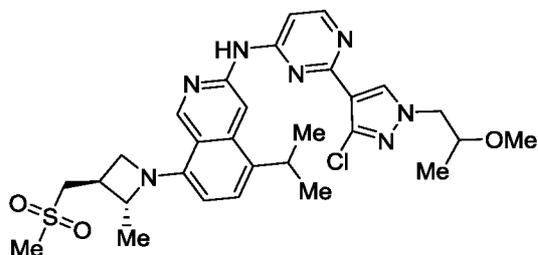
MS масса/заряд (ESI): 579,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 116А

Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-

5

амина



N-(2-(3-Хлор-1-(2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,35-4,06 (m, 3H), 3,88-3,68 (m, 1H), 3,68-3,43 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (dt, *J* = 14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,30 (dd, *J* = 12,1, 6,3 Гц, 6H), 1,11 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H);

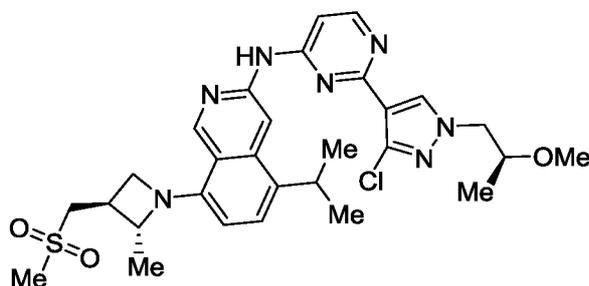
MS масса/заряд (ESI): 598,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 116

Получение N-(2-(3-хлор-1-((S)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-

20

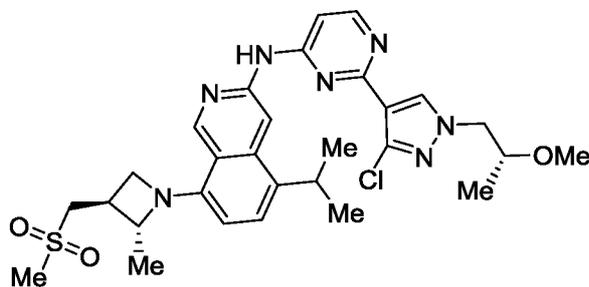
амина



N-(2-(3-Хлор-1-((S)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2. MS масса/заряд (ESI): 598,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 117

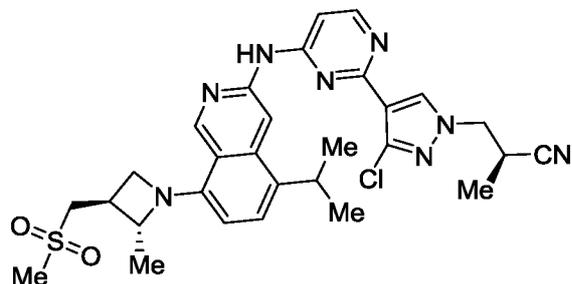
Получение N-(2-(3-хлор-1-((R)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



- 5 N-(2-(3-Хлор-1-((R)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2. MS масса/заряд (ESI): 598,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 118

- 10 Получение (S)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила



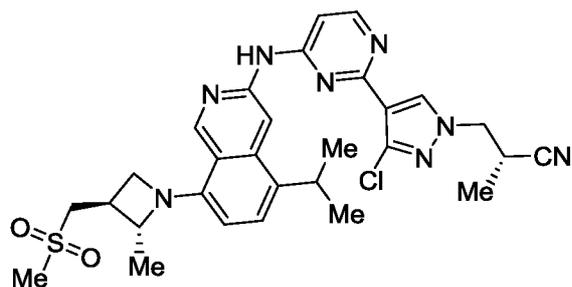
- 15 (S)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

- <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47-8,41 (m, 3H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,30-1,27 (m, 9H);

- 20 MS масса/заряд (ESI): 593,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 119

- Получение (R)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрила



(R)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаннитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

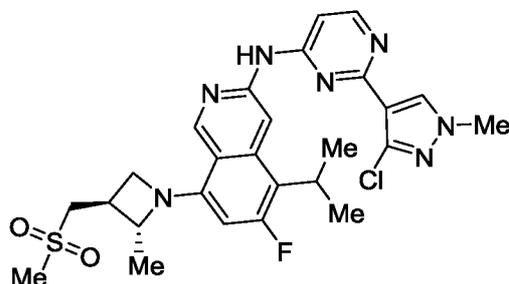
- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47-8,41 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,35 (d,  $J = 4,6$  Гц, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4,68 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,65 (t,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 1H), 1,43 (d,  $J = 6,1$  Гц, 3H), 1,30-1,27 (m, 9H);

MS масса/заряд (ESI): 593,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

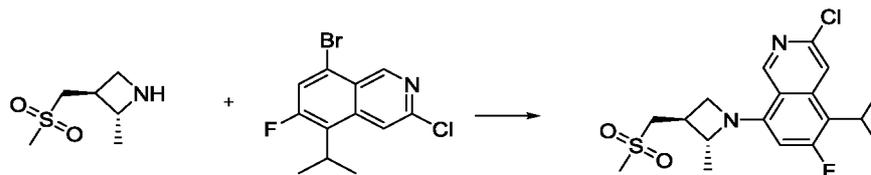
## Пример 120

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



- 15 N-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 5 или получали приведенным ниже образом.

Стадия 1. Синтез 3-хлор-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолина

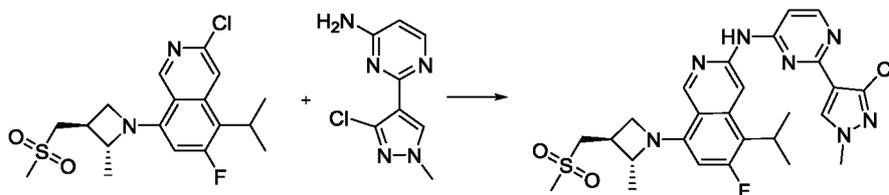


- 20 8-Бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин (500 мг, 1,65 ммоль) и (2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин (297 мг, 1,82 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг, 0,17 ммоль) и

смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой 3-хлор-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (418 мг, 65,8%).

MS масса/заряд (ESI): 385,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 Стадия 2. Синтез N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

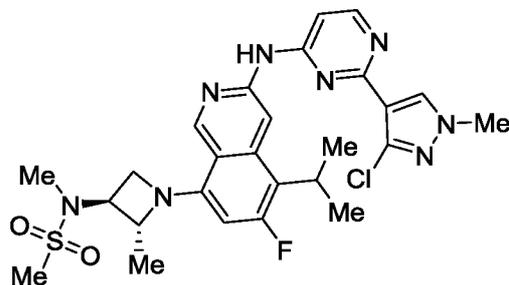


- 15 3-Хлор-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин (100 мг, 0,26 ммоль) и 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (54 мг, 0,26 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (24 мг, 26 мкмоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, реакционный раствор подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, органический растворитель концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин (61 мг, 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,27 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,70-4,62 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,57-3,41 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 9H);

- 30 MS масса/заряд (ESI): 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

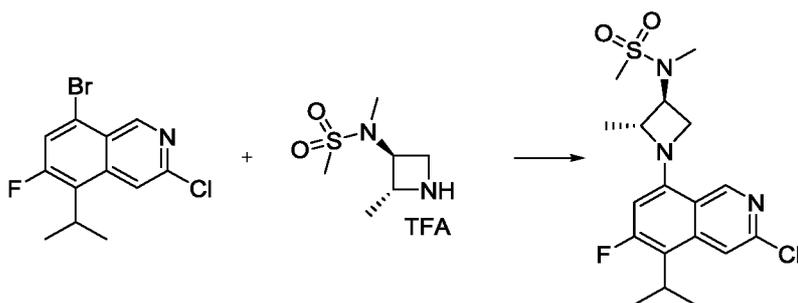
Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



5 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67

или получали приведенным ниже образом.

Стадия 1. Синтез N-((2R,3S)-1-(3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



10 8-Бром-3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин (500 мг, 1,65 ммоль) и трифторацетат N-метил-N-((2R,3S)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида (470 мг, 1,70 ммоль) смешивали в диоксане (10 мл), добавляли карбонат цезия (1,15 г, 3,54 ммоль) и Xantphos Pd G4 (164 мг, 0,17 ммоль) и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 5 часов.

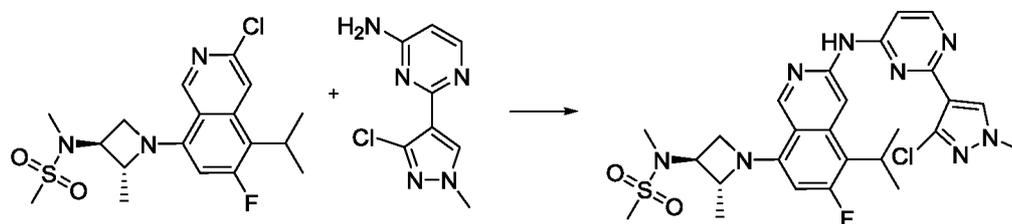
15 Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой

20 N-((2R,3S)-1-(3-хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (330 мг, 50,0%).

$^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,40 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,37-1,31 (m, 6H) ;

MS масса/заряд (ESI): 400,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. Синтез N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



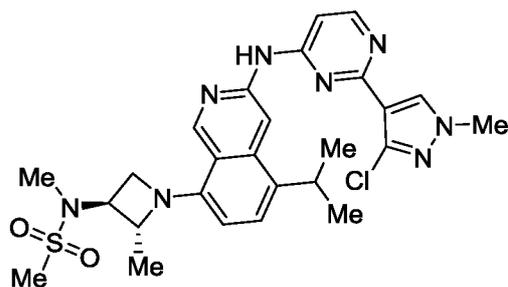
5 N-((2R,3S)-1-(3-Хлор-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (100 мг, 0,25 ммоль) и 2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-амин (55 мг, 0,25 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл), добавляли карбонат цезия (274 мг, 0,84 ммоль) и BrettPhos Pd G4 (24 мг, 26 мкмоль) и смесь  
10 нагревали до 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, остаток подвергали жидкостному разделению с дихлорметаном и водой, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и разделяли посредством колоночной  
15 хроматографии с получением целевого соединения, представляющего собой N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид (73 мг, 50,9%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,71 -4,69(m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 -3,58 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H), 1,36-1,32 (m, 3H);

MS масса/заряд (ESI): 573,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 122

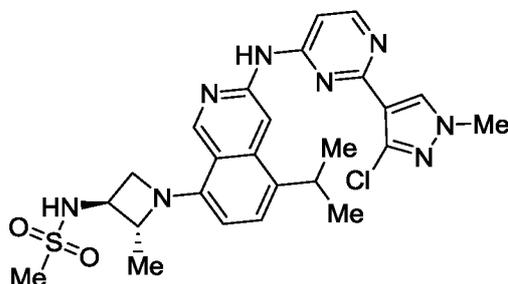
25 Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 121.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,26 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 6,67 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,41 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,33-1,31 (m, 6H);  
MS масса/заряд (ESI): 555,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

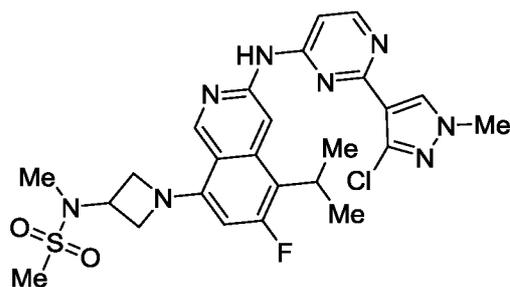
- 10 Пример 123  
Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида



- 15 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид получали в соответствии с примером 44.  
 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,14 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 6,57 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,84 (s, 3H),  
20 3,62 -3,59 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,36 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,24-1,22 (m, 6H);  
MS масса/заряд (ESI): 541,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 124

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

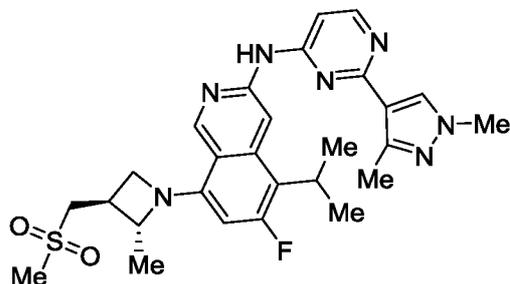


N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 120.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,31 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 6,28-6,25 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59-3,56 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 6H), 1,38-1,36 (m, 6H); MS масса/заряд (ESI): 559,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 125

- 10 Получение N-(2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

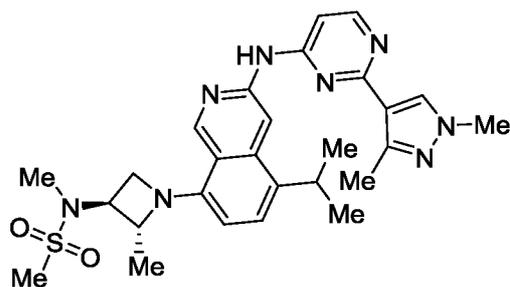


- 15 N-(2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 5 или 120.

- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,04 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 4,66 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,18 (t,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,56-3,44 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,39-1,31 (m, 9H); MS масса/заряд (ESI): 538,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- 20

#### Пример 126

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



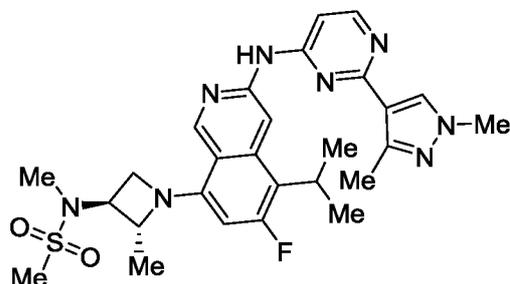
N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 121.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,11 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 6,67 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,52(s, 3H), 1,41 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,34-1,31 (m, 6H); MS масса/заряд (ESI): 535,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## Пример 127

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



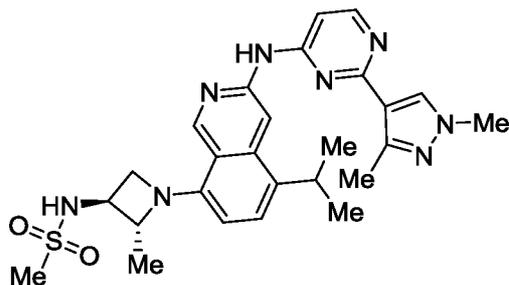
- 15 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 121.

- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,22 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 6,47 (d,  $J = 14,3$  Гц, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,46-1,37 (m, 9H); MS масса/заряд (ESI): 553,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## Пример 128

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида

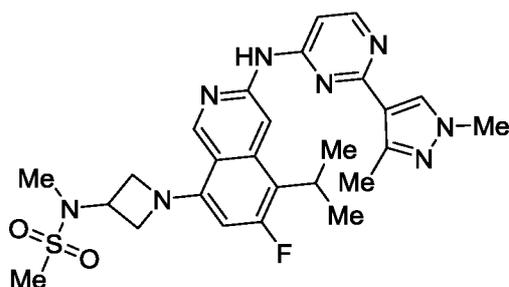


N-((2R,3S)-1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид получали в соответствии с примером 44.

5 MS масса/заряд (ESI): 521,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 129

Получение N-(1-(3-((2-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



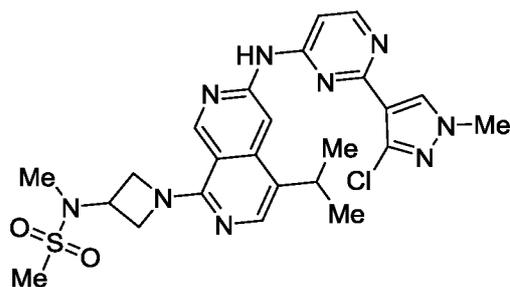
10 N-(1-(3-((2-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 120.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,39 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H);

15 MS масса/заряд (ESI): 539,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 130

20 Получение N-(1-(6-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-изопропил-2,7-дизаанафталин-1-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



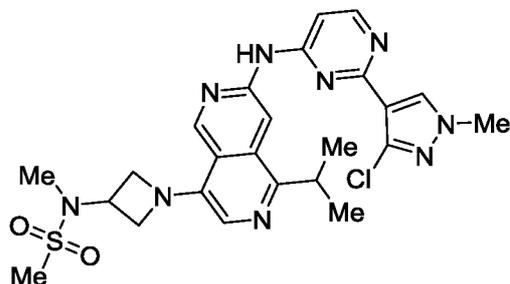
N-(1-(6-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-изопропил-2,7-диазанафталин-1-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,37 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,74-4,49 (m, 5H), 3,91 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 1,31 (d,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 6H);

MS масса/заряд (ESI): 542,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 131

- 10 Получение N-(1-(7-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-диазанафталин-4-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



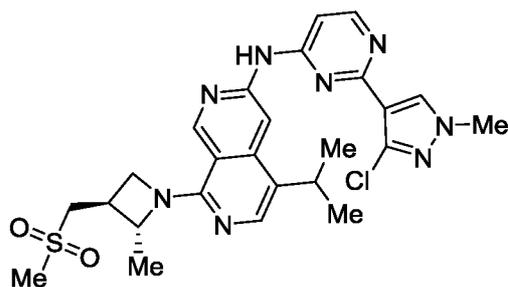
N-(1-(7-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-изопропил-2,6-диазанафталин-4-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,38 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 4,73 (t,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,39-4,33 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84-3,77 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 1,31 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);  
MS масса/заряд (ESI): 542,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

#### Пример 132

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-диазанафталин-3-амин



N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,7-дизанафталин-3-амин получали в соответствии с примером 5.

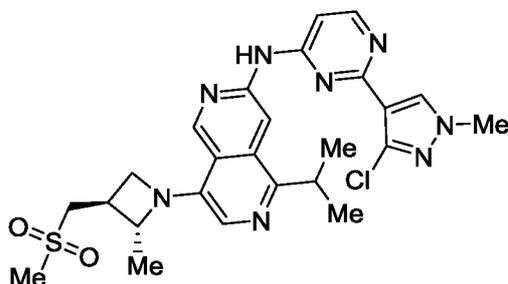
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,91-2,88 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,6 Гц, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,6Hz, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Пример 133

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-дизанафталин-3-амин



N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)-2,6-дизанафталин-3-амин получали в соответствии с примером 5.

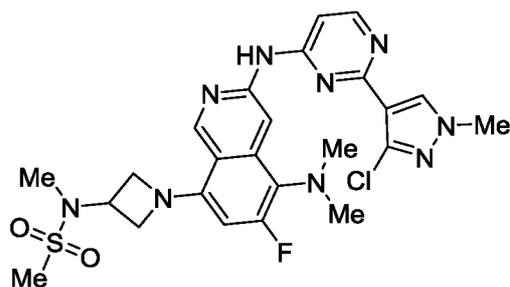
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,224-7,15 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95-2,91 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H);

20

MS масса/заряд (ESI): 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 134

Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметиламино)-6-фторизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

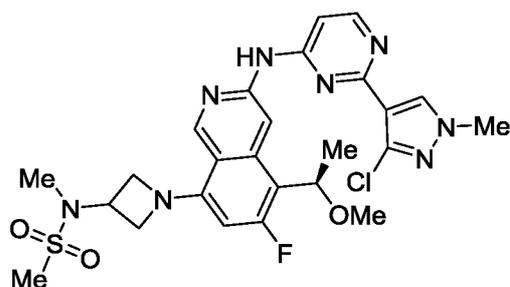


N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-(диметиламино)-6-фторизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 120.

5 MS масса/заряд (ESI): 560,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 135

Получение (R)-N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-(1-метоксиэтил)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида

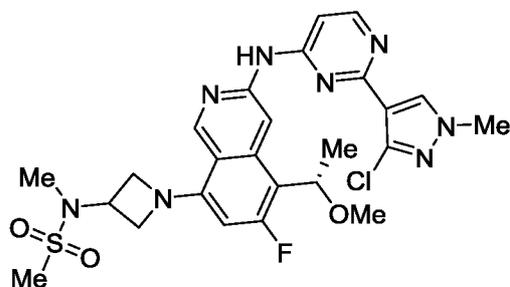


10 (R)-N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-(1-метоксиэтил)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 120.

MS масса/заряд (ESI): 575,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 136

15 Получение (S)-N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-(1-метоксиэтил)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамида



(S)-N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-(1-метоксиэтил)изохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-N-метилметансульфонамид получали в соответствии с примером 67 или 120.

20

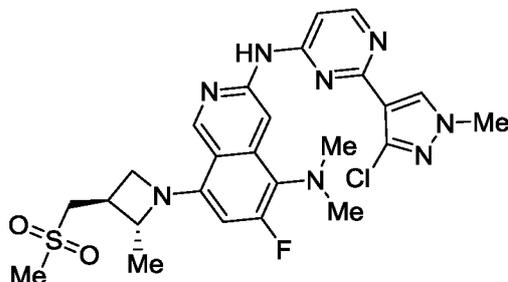
MS масса/заряд (ESI): 575,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 137

Получение N3-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-N5,N5-диметил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3,5-

5

диамина



N3-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-N5,N5-диметил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3,5-диамин

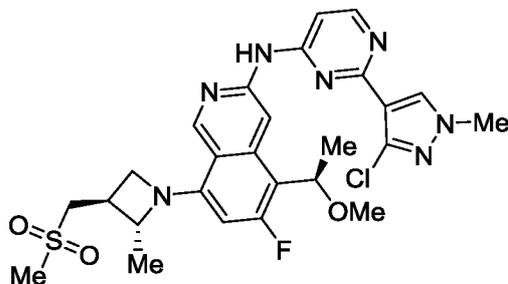
получали в соответствии с примером 5 или 120.

10 MS масса/заряд (ESI): 559,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 138

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-((R)-1-метоксиэтил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-

амина



15

N-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-((R)-1-метоксиэтил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

получали в соответствии с примером 5 или 120.

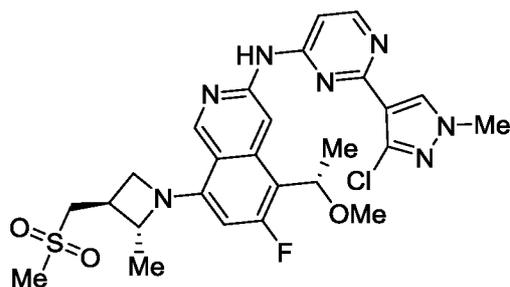
MS масса/заряд (ESI): 574,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

### Пример 139

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-((S)-1-метоксиэтил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-

амина

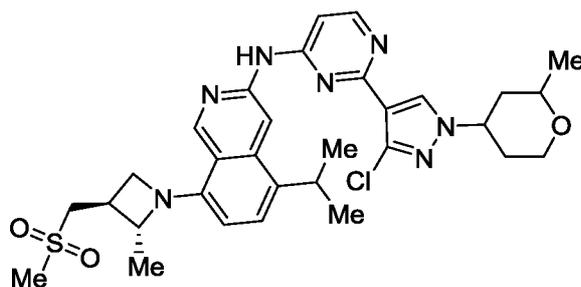


N-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-5-((S)-1-метоксиэтил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 5 или 120.

5 MS масса/заряд (ESI): 574,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 140

Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



10

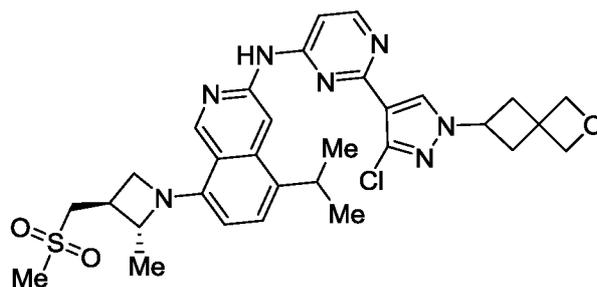
N-(2-(3-Хлор-1-(2-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46-8,32 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,80-3,41 (m, 7H), 2,93 (s, 3H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,27-1,90 (m, 4H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,23-1,18 (m, 6H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H);

MS масса/заряд (ESI): 624,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 141

20 Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

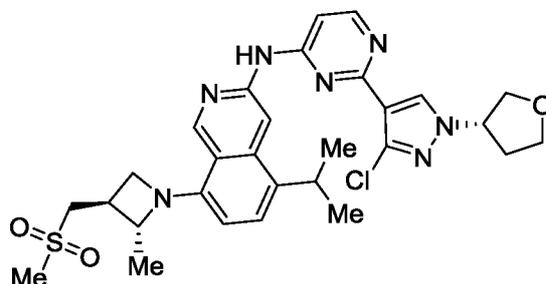


N-(2-(3-Хлор-1-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,63-8,39 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 4,88-4,51 (m, 5H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,90-2,60 (m, 4H), 2,14-2,00 (m, 4H), 1,44-1,21 (m, 9H);  
MS масса/заряд (ESI): 622,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 142

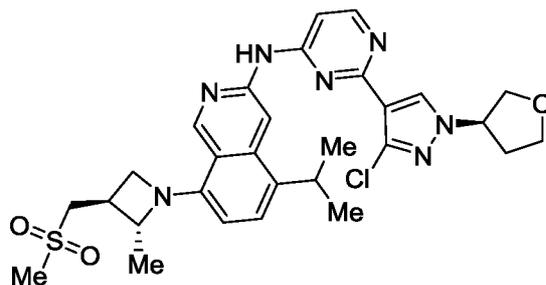
- 10 Получение N-(2-(3-хлор-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



- N-(2-(3-Хлор-1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.
- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47-8,40 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 5,10-5,06 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 3H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,65-3,45 (m, 2H),  
20 2,99 (s, 3H), 2,03-1,97 (m, 4H), 1,31-1,27 (m, 9H);  
MS масса/заряд (ESI): 596,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 143

Получение N-(2-(3-хлор-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



N-(2-(3-Хлор-1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

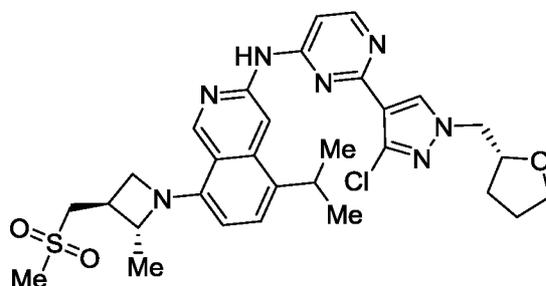
- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,47-8,40 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,30 (br s, 1H), 6,56 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,70- 4,65 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,03-3,83 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,37-1,16 (m, 9H);

MS масса/заряд (ESI): 596,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## Пример 144

Получение N-(2-(3-хлор-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



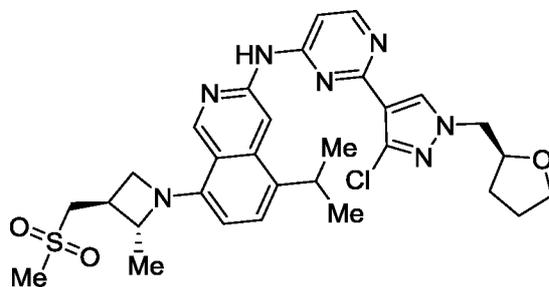
- 15 N-(2-(3-Хлор-1-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,61 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,23-4,03 (m, 4H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,63-3,39 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,82 (q,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,36 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,23 (dd,  $J = 9,2, 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 610,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 145

Получение N-(2-(3-хлор-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



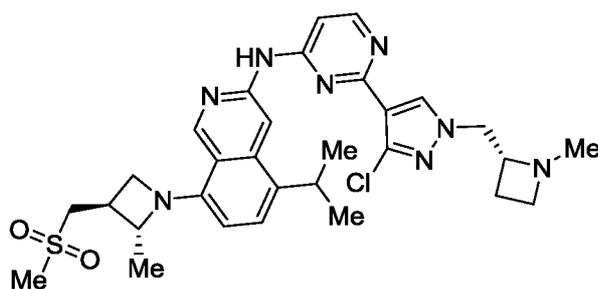
5 N-(2-(3-Хлор-1-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,31-4,10 (m, 4H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,90 (q, *J* = 7,3 Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,35-1,21 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 146

15 Получение N-(2-(3-хлор-1-(((R)-1-метилазетидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



20 N-(2-(3-Хлор-1-(((R)-1-метилазетидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

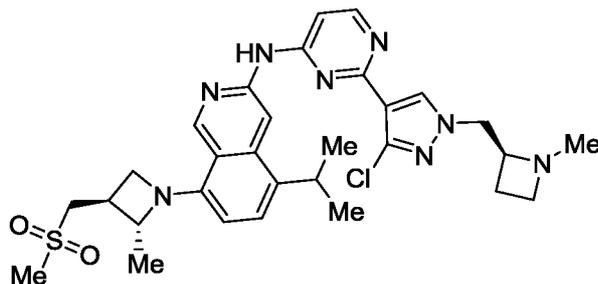
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 3H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,87 (m,

1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,43 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 1,31 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 609,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 147

5 Получение N-(2-(3-хлор-1-(((S)-1-метилазетидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



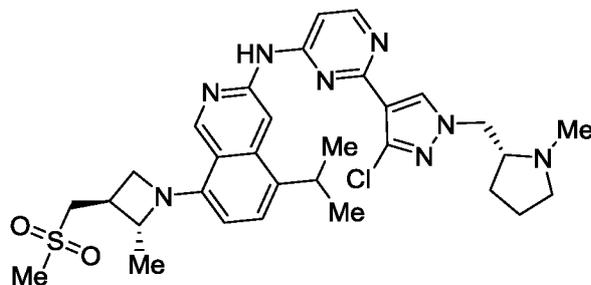
10 N-(2-(3-Хлор-1-(((S)-1-метилазетидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 15 2,66-2,61 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,36 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,24 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 609,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 148

20 Получение N-(2-(3-хлор-1-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



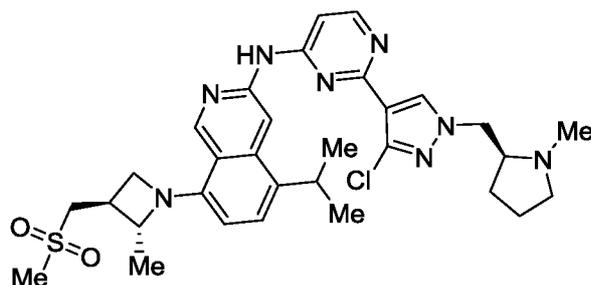
25 N-(2-(3-Хлор-1-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,57-8,20 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,31 (br s, 1H), 6,56 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,23-4,02 (m, 3H), 3,73-3,53 (m, 5H), 2,99-2,80 (m, 5H), 2,35-2,20 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,75-1,17 (m, 11H); MS масса/заряд (ESI): 623,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

## Пример 149

Получение N-(2-(3-хлор-1-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

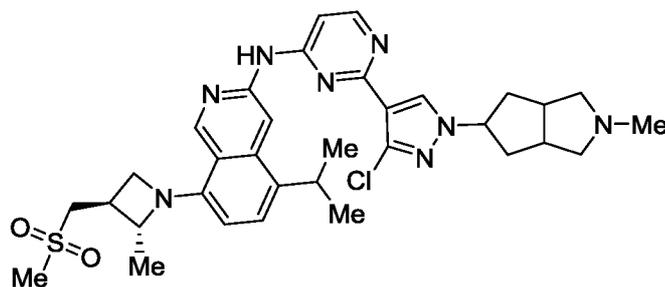


10 N-(2-(3-Хлор-1-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 623,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 150

15 Получение N-(2-(3-хлор-1-(2-метилоктагидроциклопентадиено[с]пиррол-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

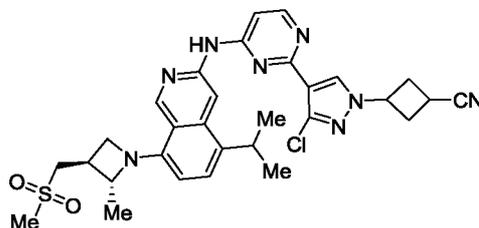


20 N-(2-(3-Хлор-1-(2-метилоктагидроциклопентадиено[с]пиррол-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 649,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 151A

Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила



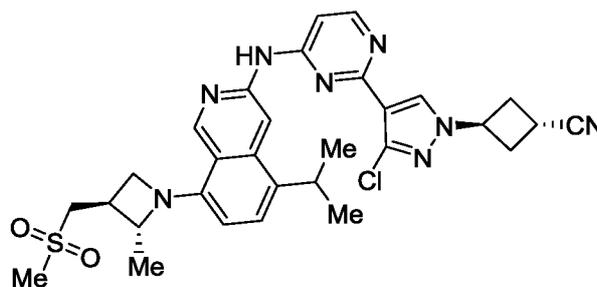
5 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,84-2,76 (m, 5H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,25-1,20 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 151

15 Получение (1r,3r)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила

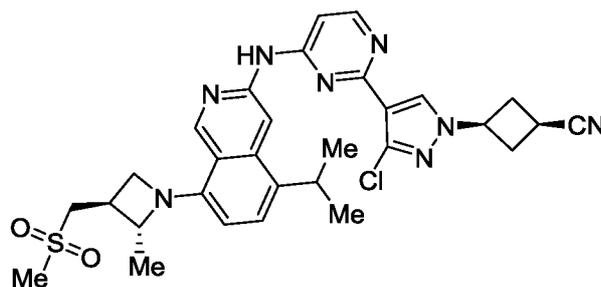


(1r,3r)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 152

25 Получение (1s,3s)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила

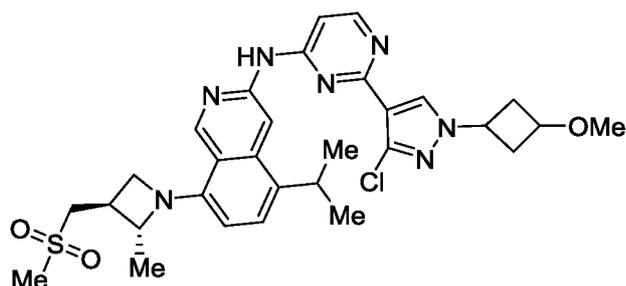


(1s,3s)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 605,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 153

Получение N-(2-(3-хлор-1-(3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



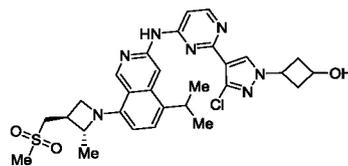
N-(2-(3-Хлор-1-(3-метоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,44-8,39 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,01 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 4,68 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,64 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,0 Гц, 3H), 1,37-1,20 (m, 9H);

MS масса/заряд (ESI): 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 154А

Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ола

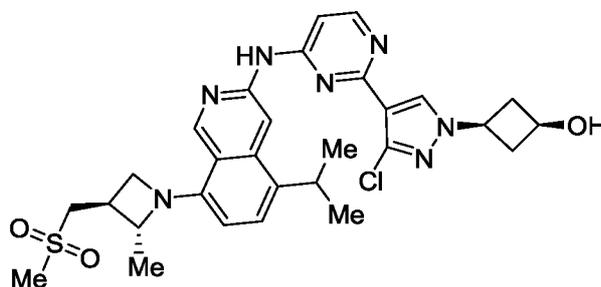


3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ол получали в соответствии с эталонным примером 2.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,27 (d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,39- 4,32 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,58 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,53-3,43 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,85 -2,80 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,36 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,24-1,19 (m, 6H);
- 10 MS масса/заряд (ESI): 596,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 154

Получение (1s,3s)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ола

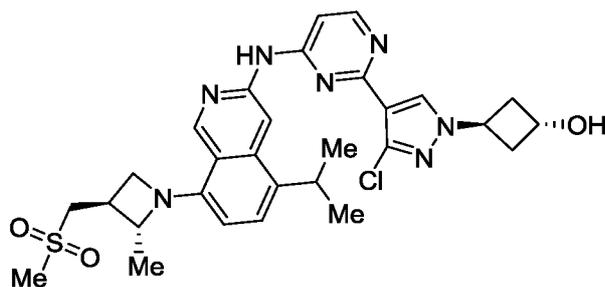


- 15 (1s,3s)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ол получали в соответствии с эталонным примером 2.
- MS масса/заряд (ESI): 596,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

#### Пример 155

Получение (1r,3r)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ола

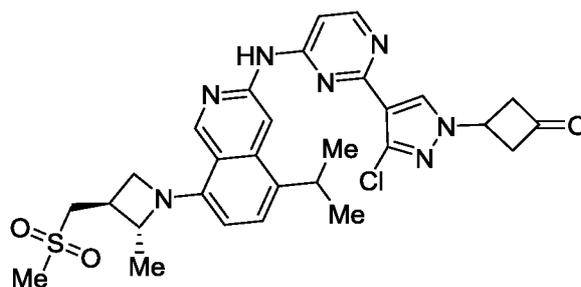


(1r,3r)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-ол получали в соответствии с эталонным примером 2.

5 MS масса/заряд (ESI): 596,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 156

Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-она



10 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-он получали в соответствии с эталонным примером 2.

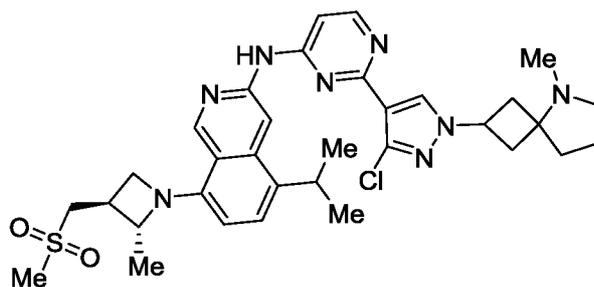
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,19 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, *J* = 14,1 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,60-3,49 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,43 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,33-1,13 (m, 6H);

15 MS масса/заряд (ESI): 594,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

#### Пример 157

Получение N-(2-(3-хлор-1-(5-метил-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин

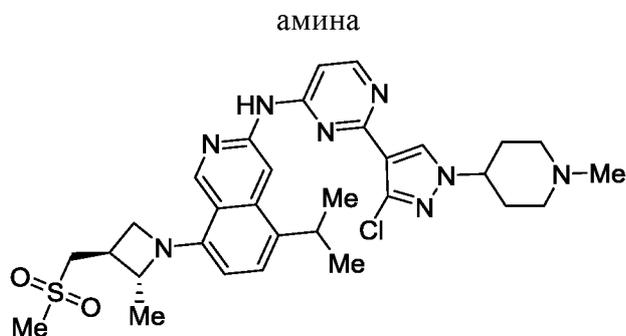


N-(2-(3-Хлор-1-(5-метил-5-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,59 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,223-4,17 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 6,0$  Гц, 6H), 1,34-1,26 (m, 6H);
- 10 MS масса/заряд (ESI): 649,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 158

Получение N-(2-(3-хлор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

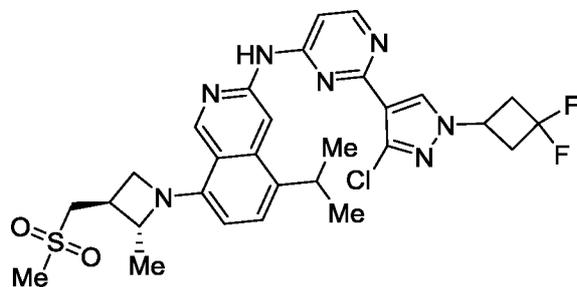


- 15 N-(2-(3-Хлор-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопротил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.
- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,55-8,40 (m, 3H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,66-3,50 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 9H);
- 20 MS масса/заряд (ESI): 623,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 159

Получение N-(2-(3-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-

амина



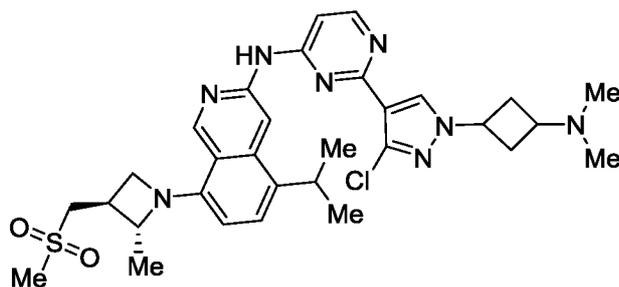
- 5 N-(2-(3-Хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 4,0$  Гц, 2H), 8,35 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,26 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,99-4,84 (m, 1H), 4,61 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,58 (t,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 3,53-3,42 (m, 3H), 3,17-3,10 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,82 (q,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 1,36 (d,  $J = 6,1$  Гц, 3H), 1,21 (t,  $J = 4,0$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 616,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 160

- 15 Получение N-(2-(3-хлор-1-(3-(диметиламино)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

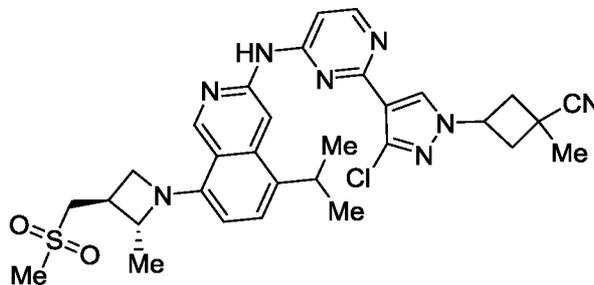


- 20 N-(2-(3-Хлор-1-(3-(диметиламино)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 623,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 161

Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрила



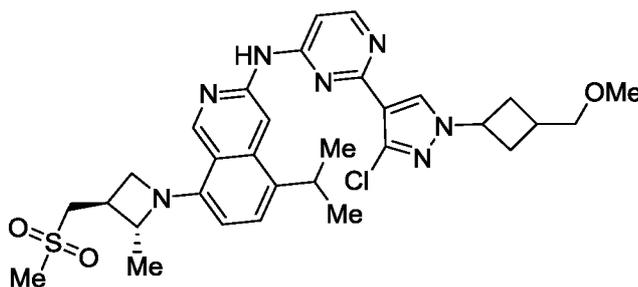
5 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-карбонитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,14 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,26-1,19 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 619,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 162

15 Получение N-(2-(3-хлор-1-(3-(метоксиметил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



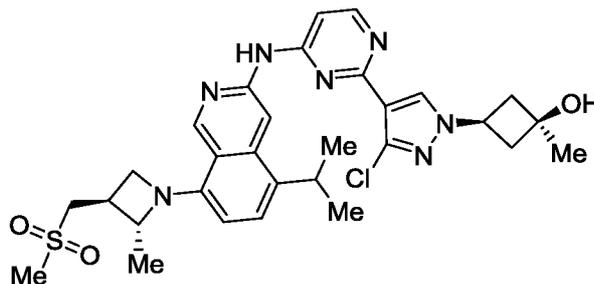
N-(2-(3-Хлор-1-(3-(метоксиметил)циклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,99 (p, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,21 (p, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,55 (qt, *J* = 9,9, 5,1

Гц, 3H), 3,47 (d,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,68-2,53 (m, 3H), 2,30 (dt,  $J = 15,4, 6,0$  Гц, 2H), 1,43 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,29 (dd,  $J = 6,7, 4,1$  Гц, 6H); MS масса/заряд (ESI): 624,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 163

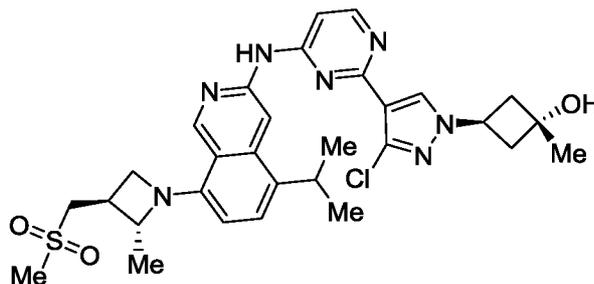
5 Получение (1s,3s)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ола



10 (1s,3s)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ол получали в соответствии с эталонным примером 2. MS масса/заряд (ESI): 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 164

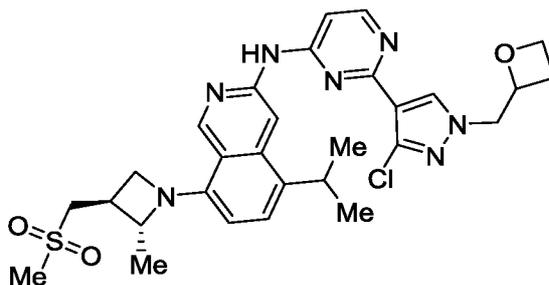
15 Получение (1r,3r)-3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ола



20 (1r,3r)-3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ол получали в соответствии с эталонным примером 2. MS масса/заряд (ESI): 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 165

25 Получение N-(2-(3-хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



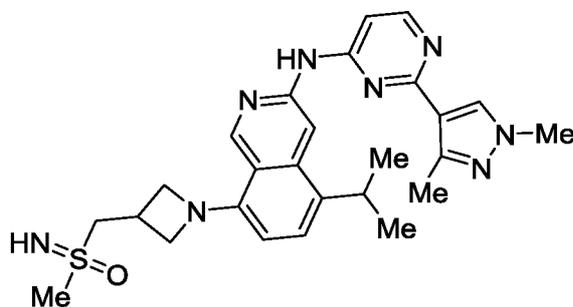
N-(2-(3-Хлор-1-(оксетан-2-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,33 (t,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,68 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,57-4,28 (m, 5H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,72-3,44 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 1,43 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,36-1,28 (m, 6H); MS масса/заряд (ESI): 596,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

## Пример 166

Получение ((1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-16-сульфано



((1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-

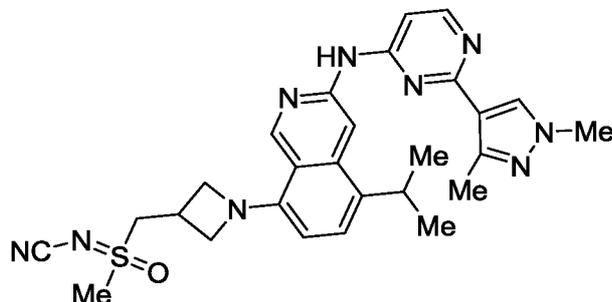
- 15 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(имино)(метил)-16-сульфанон получали в соответствии с примером 5.

- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,05 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 3,58-3,46 (m, 3H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,33 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H); MS масса/заряд (ESI): 505,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

## Пример 167

Получение N-(((1-(3-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-  
 10 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-16-  
 сульфанилиден)цианамида



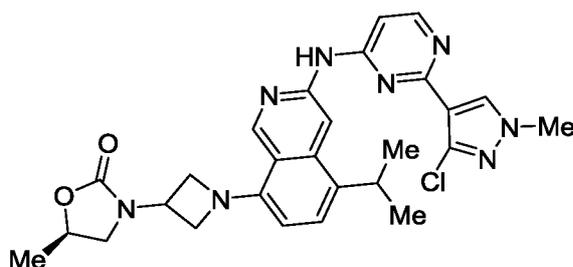
- 5 N-(((1-(3-((2-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-  
 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метил)(метил)(карбонил)-16-  
 сульфанилиден)цианамид получали в соответствии с примером 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,07 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 6,44 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H),  
 10 4,46-4,36 (m, 2H), 4,13 (d,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 4H),  
 3,42-3,39 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,33 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 530,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 168

- Получение (R)-3-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-  
 15 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-5-метилоксазолидин-2-она



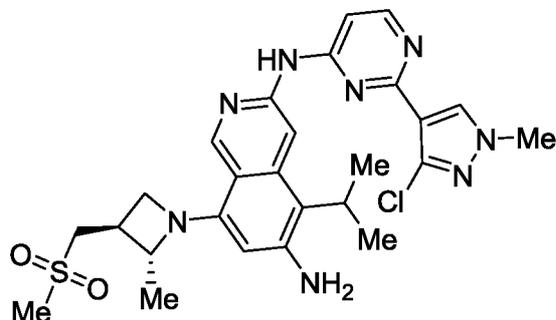
(R)-3-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-  
 изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-5-метилоксазолидин-2-он получали в  
 соответствии с примером 5.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,10 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 6,41 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H),  
 4,74-4,57 (m, 2H), 4,32 (q,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 3,87 (t,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (dt,  $J = 13,7, 6,7$  Гц, 1H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,29 (d,  $J = 6,2$  Гц, 3H), 1,23 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

25 MS масса/заряд (ESI): 533,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 169

Получение N3-(2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3,6-диамина

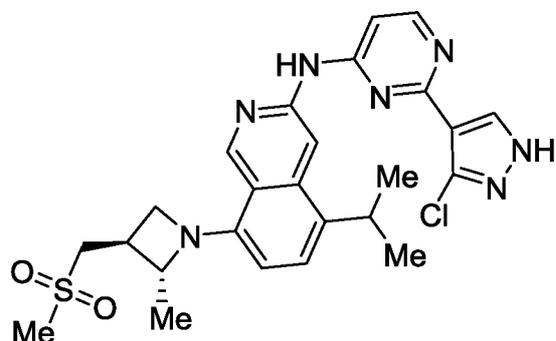


- 5 N3-(2-(3-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3,6-диамин получали в соответствии с примером 5.

MS масса/заряд (ESI): 555,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 170

- 10 Получение N-(2-(3-хлор-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



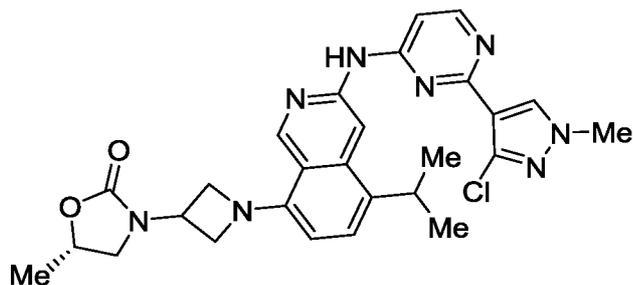
- 15 N-(2-(3-Хлор-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,50 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,34-1,28 (m, 6H);

- 20 MS масса/заряд (ESI): 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 171

Получение (S)-3-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-5-метилоксазолидин-2-она



(S)-3-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)-5-метилоксазолидин-2-он получали в соответствии с примером 5.

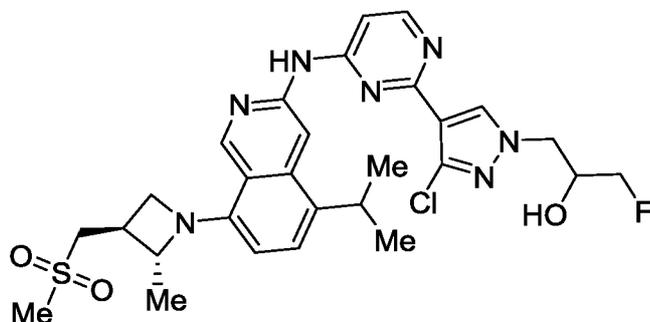
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,17 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,85-4,62 (m, 2H), 4,38 (q, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,31-4,17 (m, 2H), 3,97-3,82 (m, 4H), 3,57 (dt, *J* = 13,6, 6,7 Гц, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 533,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Пример 172

Получение 1-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпропан-2-ола



15 1-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-фторпропан-2-ол получали в соответствии с эталонным примером 2.

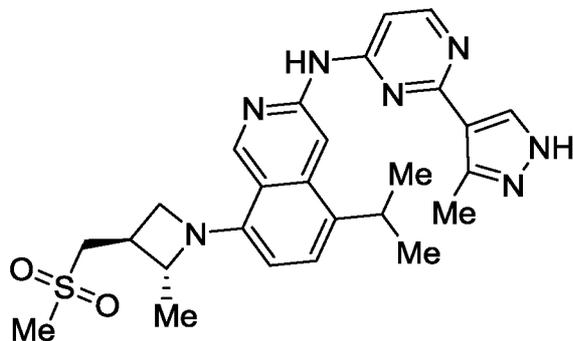
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,49-4,13 (m, 6H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,35-1,27 (m, 6H);

20

MS масса/заряд (ESI): 602,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 173

Получение 5-изопропил-N-(2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



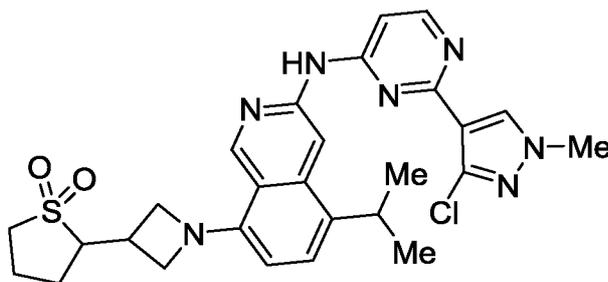
5-Изопропил-N-(2-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,84 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,57 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,43 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,31 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 506,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 174

Получение 2-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксида



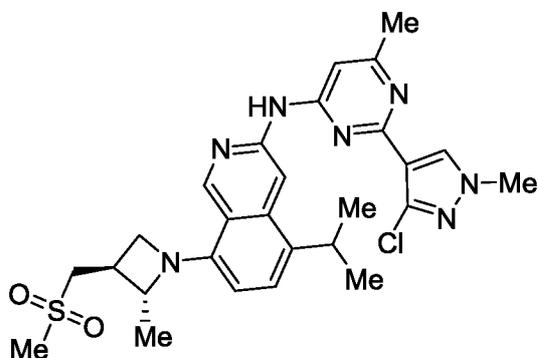
2-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)тетрагидротиофен-1,1-диоксид получали в соответствии с примером 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,14 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 6,43 (d,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 4,41 (d,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,16 (d,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,18-3,01 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 2H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,24 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 552,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 175

Получение N-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



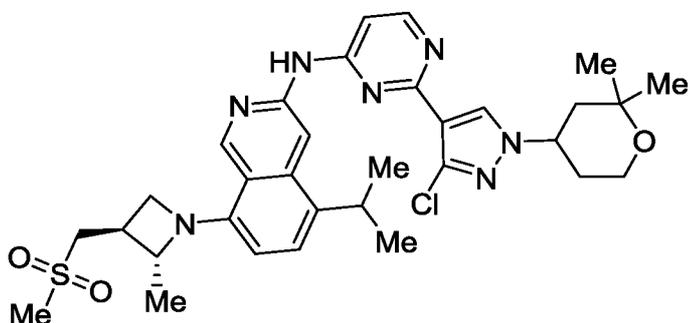
5 N-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с примером 5.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,06 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,32-1,27 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 554,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 176

15 Получение N-(2-(3-хлор-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина

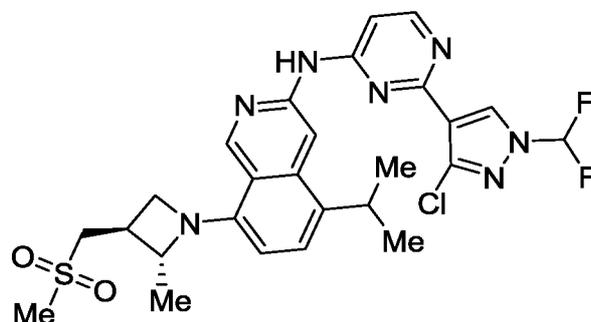


20 N-(2-(3-Хлор-1-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 638,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 177

Получение N-(2-(3-хлор-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



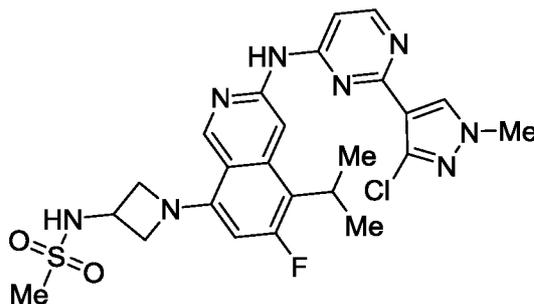
5 N-(2-(3-Хлор-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,36 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,46 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,89 (d,  $J = 60$  Гц, 1H), 7,42 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,33 (br s, 1H), 6,58 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 1,37-1,16 (m, 9H);

MS масса/заряд (ESI): 576,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 178

15 Получение N-(1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамида



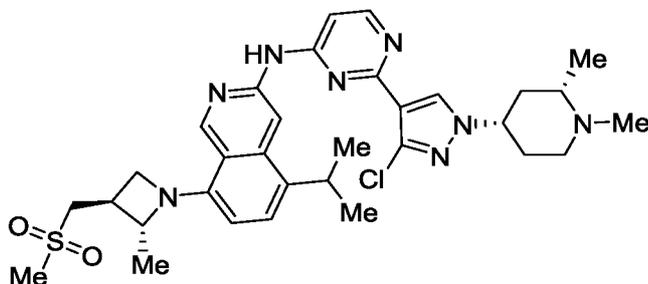
N-(1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)азетидин-3-ил)метансульфонамид получали в соответствии с примером 44.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 7,35 (br s, 1H), 6,36 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,69-4,65 (m, 2H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,44-1,33 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 545,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 179

Получение N-(2-(3-хлор-1-((2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



5

N-(2-(3-Хлор-1-((2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

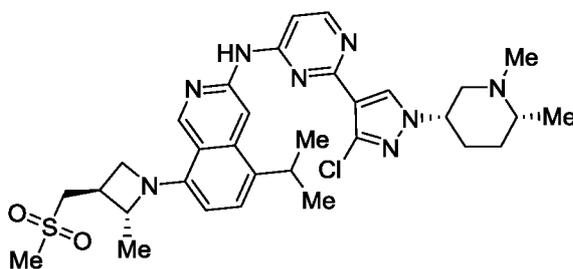
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,61 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,62-3,39 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 5H), 1,36 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,27-1,20 (m, 6H), 1,01 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H);

MS масса/заряд (ESI): 637,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

## Пример 180

Получение N-(2-(3-хлор-1-((3S,6R)-1,6-диметилпиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



N-(2-(3-Хлор-1-((3S,6R)-1,6-диметилпиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,26 (t,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,61 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,58 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H),

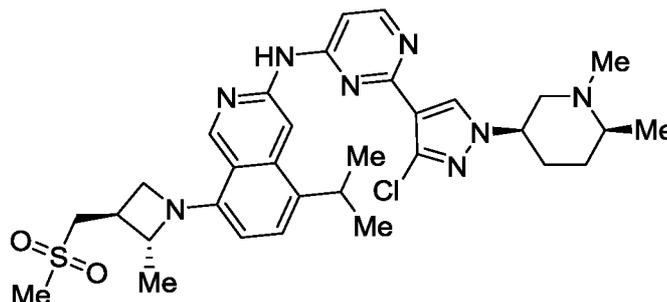
25

3,53-3,42 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 5H), 1,36 (d,  $J = 6,2$  Гц, 3H), 1,26-1,19 (m, 6H), 0,83 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H);

MS масса/заряд (ESI): 637,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 181

- 5 Получение N-(2-(3-хлор-1-((3R,6S)-1,6-диметилпиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



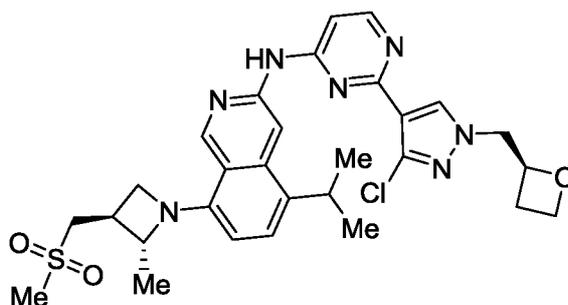
- 10 N-(2-(3-Хлор-1-((3R,6S)-1,6-диметилпиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

- <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,20 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,60 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,41-5,29 (m, 1H), 4,70 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 4,28-4,19 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,71-3,45 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 5H), 1,45 (d,  $J = 6,2$  Гц, 3H), 1,41-1,23 (m, 6H), 0,93 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H);

MS масса/заряд (ESI): 637,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 182

- 20 Получение N-(2-(3-хлор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амина



N-(2-(3-Хлор-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

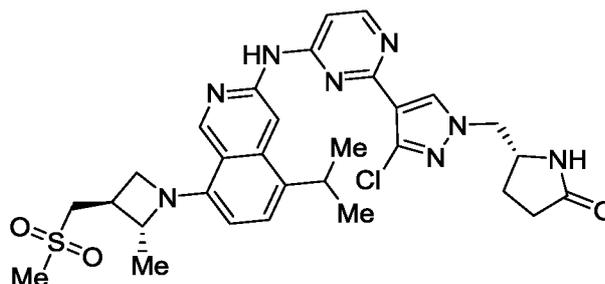
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,56-4,27 (m, 4H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,65 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,60-3,49 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,34-1,27 (m, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 596,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Пример 183

Получение (R)-5-((3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-2-она



15 (R)-5-((3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-2-он получали в соответствии с эталонным примером 2.

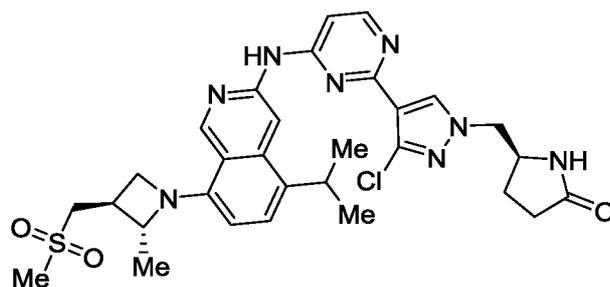
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51-8,33 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,61 (t, *J* = 16,8 Гц, 1H), 4,68 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,35-4,16 (m, 3H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,61-3,47 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,79 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,32 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H);

20

MS масса/заряд (ESI): 623,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 184

25 Получение (S)-5-((3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-2-она

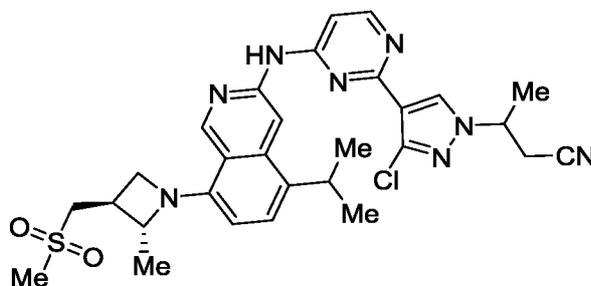


(S)-5-((3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-2-он получали в соответствии с эталонным примером 2.

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,24 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 8,27-8,14 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 12,8$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,56 (t,  $J = 13,9$  Гц, 1H), 4,68 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,29-4,16 (m, 3H), 4,10-3,80 (m, 1H), 3,66 (t,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 3,61-3,47 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,96-2,79 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 3H), 1,94 (dt,  $J = 10,0, 5,7$  Гц, 1H), 1,43 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,32 (dd,  $J = 6,7, 2,9$  Гц, 6H);
- 10 MS масса/заряд (ESI): 623,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 185

Получение 3-(3-хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутиронитрила

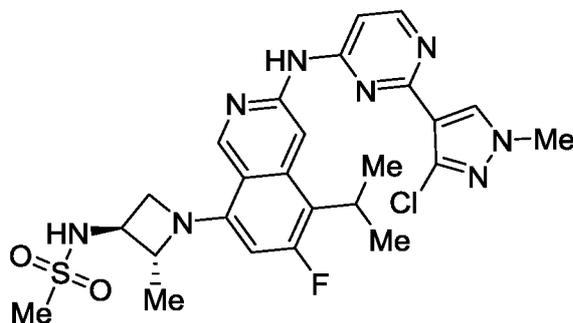


- 15 3-(3-Хлор-4-(4-((5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)бутиронитрил получали в соответствии с эталонным примером 2.

- $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,58 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 4,68 (t,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,20 (t,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 3,65 (t,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,18 (d,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,55 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 1,43 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H), 1,29 (t,  $J = 6,8$  Гц, 6H);

MS масса/заряд (ESI): 593,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Получение N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамида



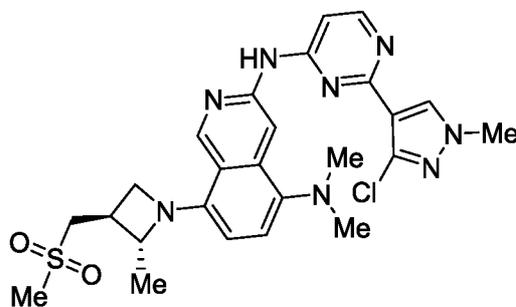
5 N-((2R,3S)-1-(3-((2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-5-изопропилизохинолин-8-ил)-2-метилазетидин-3-ил)метансульфонамид получали в соответствии с примером 44.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,36 (br s, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,37-1,16 (m, 9H);

10 MS масса/заряд (ESI): 559,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 187

Получение N3-(2-(3-хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-N5,N5-диметил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3,5-диамина



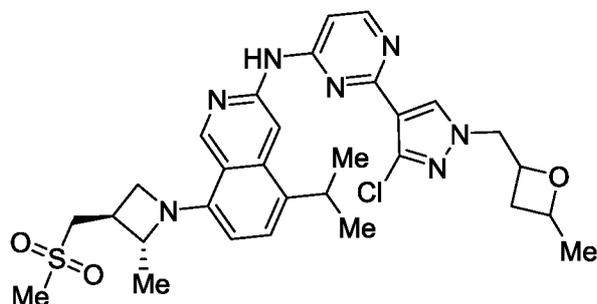
15 N3-(2-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-N5,N5-диметил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3,5-диамин получали в соответствии с примером 5.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42-8,34 (m, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,13 (d,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 6,54 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,21-4,12 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,62-3,46 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 1,41 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H);

MS масса/заряд (ESI): 541,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 188

Получение N-(2-(3-хлор-1-((4-метилоксетан-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин



- 5 N-(2-(3-Хлор-1-((4-метилоксетан-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-4-ил)-5-изопропил-8-((2R,3S)-2-метил-3-((метансульфонил)метил)азетидин-1-ил)изохинолин-3-амин получали в соответствии с эталонным примером 2.

MS масса/заряд (ESI): 610,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Биологическое тестирование и оценка**

- 10 Настоящее изобретение будет дополнительно описано и объяснено ниже в рамках тестовых примеров, однако эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

**Тестовый пример 1. Определение ингибирующего эффекта соединений по настоящему изобретению в отношении активности мутантных вариантов киназ EGFR del19/T790M/C797S и EGFR L858R/T790M/C797S**

- 15 Цель эксперимента. Целью данного тестового примера является протестировать ингибирующую активность соединений в отношении активности мутантных вариантов киназ EGFR del19/T790M/C797S и EGFR L858R/T790M/C797S.

- Инструменты для осуществления эксперимента. Центрифугу (5810R) приобретали у Eppendorf, дозатор приобретали у Eppendorf или Rainin и микропланшет-ридер приобретали у BioTek (Соединенные Штаты Америки), а именно модель многофункционального микропланшет-ридера SynergyH1.

- 25 Способ осуществления эксперимента. В данном эксперименте применяли способ анализа киназ с использованием HTRF от Cisbio (Cisbio № 62TK0PEB), где каталитическая реакция происходила между полипептидным субстратом ТК и АТФ в присутствии тирозинкиназы с мутацией EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, вещество подвергали фосфорилированию, и активность киназы определяли посредством измерения содержания фосфорилированного субстрата, образовавшегося во время реакции, и получали значение концентрации соединения, обеспечивающей

полумаксимальное ингибирование,  $IC_{50}$ , активности мутантных вариантов киназы EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S.

Конкретные операции в ходе эксперимента являлись следующими:

- реакцию с киназой проводили в белом 384-луночном планшете (Perkin Elmer № 6008280) и в лунки добавляли по 1-5 мкл соединений с разными концентрациями, которые получали путем разбавления с помощью ddH<sub>2</sub>O, содержащей 1% DMSO; в лунки положительного контроля добавляли по 1-5 мкл ddH<sub>2</sub>O, содержащей 1% DMSO, с последующим добавлением 1-5 мкл 0,5-5 нМ 4× раствора мутантного варианта киназы EGFR del19/T790M/C797S или EGFR L858R/T790M/C797S, который получали путем разбавления буфером для разбавления (5×буфер для киназ, 6,65 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1,33 мМ MnCl<sub>2</sub>, 1,33 мМ DTT); в лунки отрицательного контроля добавляли по 1-5 мкл буфера для разбавления; во все лунки добавляли по 1-5 мкл 4 мкМ 4× раствора субстрата ТК, который получали путем разбавления с помощью 10× буфера для разбавления, и наконец добавляли по 1-5 мкл 24 мкМ 4× раствора АТФ, который получали путем разбавления буфером для разбавления для обеспечения начала реакции; после осуществления реакции при комнатной температуре в течение 120 минут в каждую лунку добавляли по 10 мкл раствора для обнаружения (16 нМ антитела к ТК, 0,5 мкМ XL665), обеспечивали протекание реакции в полученном растворе при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 20 минут и затем определяли значение хемиллюминесценции с применением микропланшет-ридера Synergy H1 от BioTek.

Способ обработки экспериментальных данных.

- Данные по процентному значению ингибирования для обработанных соединений лунок рассчитывали с использованием соответствующих значений лунок положительного контроля (контрольных лунок с DMSO) и лунок отрицательного контроля (без добавления киназы) в данном планшете {уровень ингибирования в % =  $100 - \frac{\text{значение тестового соединения} - \text{значение отрицательного контроля}}{\text{значение положительного контроля} - \text{значение отрицательного контроля}} \times 100$ }. Для аппроксимации данных по разным концентрациям и соответствующим уровням ингибирования в процентах к 4-параметрическому нелинейному логистическому уравнению для расчета значений  $IC_{50}$  применяли GraphPad prism.

Результаты экспериментов и заключения по результатам экспериментов: соединения в данном примере настоящего изобретения характеризуются хорошими ингибирующими эффектами в отношении устойчивых к лекарственным средствам мутантных вариантов киназ EGFR L858R/T790M/C797S и EGFR del19/T790M/C797S.

## Тестовый пример 2. Эксперимент по ингибированию пролиферации клеток

Цель эксперимента. Целью данного тестового примера является протестировать ингибирующую активность соединений в отношении пролиферации разных линий клеток с устойчивым к лекарственным средствам мутантным вариантом EGFR C797S: Ba/F3

5 EGFR Del19/T790M/C797S, Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S и Ba/F3 EGFR Del19/C797S.

Инструменты для осуществления эксперимента:

центрифуга (Eppendorf 5810R); микропланшет-ридер (BioTek Synergy H1);

дозатор (Eppendorf или Rainin); инкубатор с диоксидом углерода (Thermo 311);

счетчик клеток (Life Countess II).

10 Реагенты и расходные материалы для осуществления эксперимента:

клетки Ba/F3 EGFR Del19/T790M/C797S приобретали у KYinno Biotechnology Co., Ltd.;

клетки Ba/F3 EGFR Del19/C797S приобретали у CoBioer Biosciences Co., Ltd.;

клетки Ba/F3 EGFR L858R/T790M/C797S приобретали у CoBioer Biosciences Co., Ltd.;

CellTiter-Glo приобретали у Promega, номер по каталогу G7573;

15 RPMI 1640 приобретали у Gibco, номер по каталогу 22400089;

FBS приобретали у Gibco, номер по каталогу 10091148;

планшеты для культивирования клеток приобретали у Corning, номер по каталогу 3610.

Способ осуществления эксперимента.

20 Ингибирующую активность соединения в отношении пролиферации разных линий клеток с устойчивым к лекарственным средствам мутантным вариантом EGFR C797S определяли с применением способа с использованием CellTiter-Glo. Разные линии клеток

культивировали в полной культуральной среде RPMI 1640, содержащей 10% FBS, в условиях, предусматривающих 37°C и 5% CO<sub>2</sub>, клетки собирали посредством

центрифугирования, когда они вырастали до определенной плотности, и регулировали

25 плотность клеток до подходящего уровня после подсчета, клетки распределяли в белый

96-луночный планшет из расчета 90 мкл/лунка, и культивировали в инкубаторе с

поддержанием 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение ночи, полученные растворы соединений с разными

концентрациями добавляли из расчета 10 мкл/лунка, обеспечивали соответствующие

контроли растворителя и все лунки культивировали в инкубаторе с поддержанием 37°C,

30 5% CO<sub>2</sub> в течение 72 часов, в каждую лунку добавляли по 50 мкл раствора CellTiter-Glo,

встряхивали и перемешивали до однородности, и инкубировали в защищенном от света

месте в течение 10 минут, и для считывания применяли микропланшет-ридер Synergy H1

от BioTek.

Способ обработки экспериментальных данных.

Значение сигнала люминесценции применяли для расчета уровня ингибирования. Для аппроксимации значений концентрации и уровня ингибирования к нелинейной кривой регрессии для получения значения  $IC_{50}$  применяли Graphpad Prism, как подробно показано в таблице ниже.

5

Таблица 1

Номер примера	Va/F3 EGFR Del19_T790M_C797S $IC_{50}$ (нМ)
1	4,5
2	6,2
4	7,7
5	3,7
6	5,1
44	10,0
67	4,0
116A	7,6
120	7,1
121	4,5
122	2,9
123	3,3
125	6,8
126	2,1
127	4,5
130	8,1
132	5,6
172	5,0
182	4,4
186	5,9

Таблица 2

Пример	Va/F3 EGFR L858R_T790M_C797S $IC_{50}$ (нМ)
5	11,0
6	13,0

120	14,0
121	15,0
122	8,2
123	13,0
126	7,5
132	15
182	10
186	8,8

Таблица 3

Номер примера	Ba/F3 EGFR Del19/C797S IC50 (нМ)
1	12,0
2	13,0
3	16,0
4	20,0
5	5,1
6	5,1
9	57,0
44	8,4
59	5,0
60	5,6
61	6,0
67	3,2
71	17,0
102	73,0
109	14,0
112	52
113	60
114	39
115	73
116A	33
120	11,0
121	6,2

122	5,1
123	6,5
124	14,0
125	18
126	3,0
127	7,8
129	22
130	5,9
131	7,4
132	6,4
133	27
141	64
142	41,0
143	30,0
144	26,0
145	45,0
146	80
150	70
151A	41
154A	22
156	42,0
158	50,0
165	22
167	74
169	52
170	60
172	33
177	43
178	19
185	80
186	2,6
188	65

Заключение по результатам эксперимента.

На основании вышеупомянутых схем можно сделать вывод, что соединения, представленные в настоящем изобретении, демонстрируют значительную ингибирующую активность в отношении пролиферации разных линий клеток с устойчивым к лекарственным средствам мутантным вариантом EGFR C797S в тесте на ингибирующую  
5 активность в отношении пролиферации.

### **Тестовый пример 3. Тест в отношении фармакокинетической оценки у крыс**

1. Объект исследования.

Крыс SD использовали в качестве тестируемых животных для исследования фармакокинетического поведения соединений по настоящему изобретению в организме  
10 крысы (плазма крови) после перорального введения в дозе, составляющей 5 мг/кг.

2. Схема эксперимента.

2.1 Экспериментальные лекарственные средства: иллюстративное соединение по настоящему изобретению, изготовленное собственными силами.

2.2 Экспериментальные животные: 3 крысы SD/группа, самцы, от Shanghai Jiesijie  
15 Experimental Animal Co., Ltd., номер лицензии на разведение животных (SCXK (Шанхай) 2013-0006 N0.311620400001794).

2.3 Описание состава.

Получение лекарственного средства для перорального введения: 20% раствор HS15 в 0,5%  
MC (метилцеллюлоза).

20 20 г твердого вещества Solutol HS15 и 0,5 г порошка твердого вещества MC взвешивали и растворяли в 80 мл очищенной воды и смесь встряхивали, перемешивали до однородного состояния и подвергали ультразвуковой обработке с получением прозрачного 20% раствора Solutol HS15 в 0,5% MC.

Иллюстративное соединение взвешивали в стеклянном флаконе объемом 20 мл, добавляли  
25 туда раствор и смесь подвергали ультразвуковой обработке в течение 10 минут с получением прозрачного раствора с концентрацией, составляющей 0,5 мг/мл.

2.4 Введение.

3 самцам крыс SD вводили р.о. соответственно после того, как 3 самца крыс SD голодали в течение ночи; р.о. доза составляла 5 мг/кг, а объем введения составлял 10 мл/кг.

30 2.5. Сбор образцов.

Забор крови. До и после введения крысам из яремной вены отбирали по 0,2 мл крови через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч и помещали в пробирку с антикоагулянтом EDTA-K<sub>2</sub>, которую центрифугировали при 6000 об/мин при 4°C в течение 6 мин для отделения плазмы крови, которую хранили при -80°C; крыс кормили через 4 ч после введения.

## 2.6. Обработка образца:

1) добавляли 160 мкл ацетонитрила в 40 мкл образца плазмы крови для осаждения, осуществляли смешивание и центрифугирование при  $3500 \times g$  в течение от 5 до 20 мин,

2) отбирали обработанный раствор надосадочной жидкости и подвергали LC/MS/MS с анализированием концентраций тестируемых соединений. Инструмент для анализа LC/MS/MS: AB Sciex API 4000 Qtrap.

## 2.7. Анализ жидкой фазы.

- Условия жидкой фазы: насос Shimadzu LC-20AD.
- Хроматографическая колонка: Agilent ZORBAX XDB-C18 (50 × 2,1 мм, 3,5 мкм)
- 10 подвижная фаза: жидкая фаза А представляет собой 0,1% водный раствор муравьиной кислоты, жидкая фаза В представляет собой ацетонитрил.
- Скорость потока: 0,4 мл/мин.
- Время элюирования: 0-4,0 мин, элюент представляет собой следующее:

Время/мин	Жидкость А	Жидкость В
0,01	90%	10%
0,5	90%	10%
0,8	5%	95%
2,4	5%	95%
2,5	90%	10%
4,0	Стоп	

## 3. Результаты эксперимента и их анализ

15 Основные фармакокинетические параметры рассчитывали с применением WinNonlin 6.1. Результаты фармакокинетических экспериментов у крыс являются такими как показано в таблице 4 ниже.

Таблица 4

Пример	$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_{0-t}$ (ч*нг/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
1	287	1406	2,7
3	458	2377	4,1
5	239	1259	4,1
67	186	2173	2,7
120	178	2102	2,3
121	142	1771	3,9

122	97	1262	3,5
126	240	3143	3,3
127	157	2005	3,9
132	180	1568	3,0

### 3.4 Заключение по результатам эксперимента.

Данные в таблице демонстрируют, что в эксперименте по фармакокинетической оценке у крыс иллюстративные соединения по настоящему изобретению демонстрируют высокие показатели воздействия после перорального введения.

## 5 Тестовый пример 4. Фармакодинамическое исследование *in vivo* соединения на модели опухоли из мышинных первичных В-клеток линии Ba/F<sub>3</sub> EGFR Del19/C797S, трансплантированной под кожу бестимусной мыши

### 1.1 Цель эксперимента

10 Целью данного тестового примера является оценка *in vivo* эффективности соединения на модели опухоли из мышинных первичных В-клеток линии Ba/F<sub>3</sub> EGFR Del19/C797S, трансплантированной под кожу бестимусной мыши.

### 1.2 Инструменты для осуществления эксперимента и реагенты

#### 1.2.1 Инструменты

1. Холодильник (BCD-268TN, Haier).
- 15 2. Ламинарный бокс биологической защиты (BSC-1300II A2, Shanghai Boxun Industrial Co., Ltd. Medical Equipment Factory).
3. Ультррачистый рабочий стол (CJ-2F, Suzhou Fengshi Experimental Animal Equipment Co., Ltd.).
4. Электронный пипеточный дозатор (Easypet 3, Eppendorf).
- 20 5. Водяная баня с термостатом (HWS-12, Shanghai Yiheng Science).
6. Инкубатор с CO<sub>2</sub> (Thermo-311, Thermo).
7. Центрифуга (Centrifuge 5720R, Eppendorf).
8. Полностью автоматический счетчик клеток (Countess II, Life Technologies).
9. Штангенциркуль с нониусом (CD-6''AX, Mitutoyo).
- 25 10. Колба для культуры клеток (T25/T75/T225, Corning).
11. Электронные весы (CPA2202S, Sartorius).
12. Электронные весы (BSA2202S-CW, Sartorius).
13. Ультразвуковой очиститель (115F0032, Shanghai Kudos).
14. Очиститель воды (Pacific TII, Thermo).
- 30 15. Магнитная мешалка (08-2G, Chijiu).

### 1.2.2 Реагенты

1. Среда RPMI-1640 (22400-089, Gibco).
2. Фетальная бычья сыворотка (FBS) (10099-141C, Gibco).
3. Фосфатный буферный раствор (PBS) (10010-023, Gibco).
- 5 4. Kolliphor HS15 (42966 - 1 кг, Sigma-Aldrich).
5. Метилцеллюлоза M450 (69016482, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.).

### 1.3 Экспериментальные процедуры и обработка данных

#### 1.3.1 Животные

10 Бестимусных мышей BALB/c возрастом 6-8 недель, ♀, приобретали в отделе лабораторного животноводства Шанхайского института исследований планирования семьи.

#### 1.3.2 Культура клеток и получение клеточной суспензии

15 а. Линию клеток Ba/F<sub>3</sub> EGFR Del19/C797S извлекали из банка клеток и клетки восстанавливали средой RPMI-1640 (RPMI-1640 + 10% FBS). Восстановленные клетки культивировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> (температура инкубатора: 37°C, концентрация CO<sub>2</sub>: 5%).

б. Клетки пересевали каждые три дня и после посева клетки помещали в инкубатор с CO<sub>2</sub> для продолжения культивирования. Данный процесс повторяли до тех пор, пока число клеток не будет соответствовать потребностям эффективности *in vivo*.

20 в. Клетки в фазе экспоненциального роста собирали, подсчитывали с применением полностью автоматического счетчика клеток, ресуспендировали до концентрации  $2 \times 10^7$  клеток/мл с помощью PBS в соответствии с результатами подсчета, а затем помещали в ледяной ящик до использования.

#### 1.3.3 Инокуляция клеток

25 а. Перед инокуляцией бестимусную мышь помечали одноразовой универсальной ушной биркой для мышей и крыс.

б. Во время инокуляции суспензию клеток хорошо перемешивали, 0,1-1 мл суспензии клеток отбирали шприцем объемом 1 мл и после удаления пузырьков воздуха помещали шприц на пакет со льдом до использования.

30 в. Бестимусную мышь держали левой рукой. Местоположение правой стороны спины возле правого плеча бестимусной мыши (место прививки) дезинфицировали ватным тампоном с 75% спиртом и инокуляцию проводили через 30 секунд.

д. Бестимусным мышам последовательно проводили инокуляцию (инокуляция 0,1 мл клеточной суспензии на мышь).

1.3.4 Измерение объема опухоли, классификация по группам и введение мышам, несущим опухоли

a. Опухоль измеряли на день 9-12 после инокуляции в зависимости от роста опухоли и рассчитывали размер опухоли.

5 Расчет объема опухоли:  $\text{объем опухоли (мм}^3\text{)} = \text{длина (мм)} \times \text{ширина (мм)} \times \text{ширина (мм)}/2$ .

b. В соответствии с весом мышей, несущих опухоли, и размером опухоли мышей группировали путем случайной классификации по группам.

10 c. В соответствии с результатами классификации по группам тестируемое лекарственное средство начинали вводить (способ введения: пероральное введение; объем введения: 10 мл/кг; частота введения: один раз/день или два раза/день; цикл введения: 14 дней; носитель: 10% Solutol HS15/0,5% МС).

d. Опухоли измеряли и взвешивали два раза в неделю после начала введения тестируемых лекарственных средств.

15 e. По окончании эксперимента животных подвергли эвтаназии.

f. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения, такого как Excel. Расчет ингибирования роста опухоли (TGI) (%) соединения: если опухоль не регрессировала,  $\text{TGI} (\%) = [(1 - (\text{средний объем опухоли в конце введения в группе обработки} - \text{средний объем опухоли в начале введения в группе обработки})) / (\text{средний объем опухоли в конце введения в контрольной группе с растворителем} - \text{средний объем опухоли в начале введения в контрольной группе с растворителем})] \times 100\%$ . При регрессии опухоли  $\text{TGI} (\%) = [1 - (\text{средний объем опухоли в конце введения в группе обработки} - \text{средний объем опухоли в начале введения в группе обработки}) / \text{средний объем опухоли в начале введения в группе обработки}] \times 100\%$ .

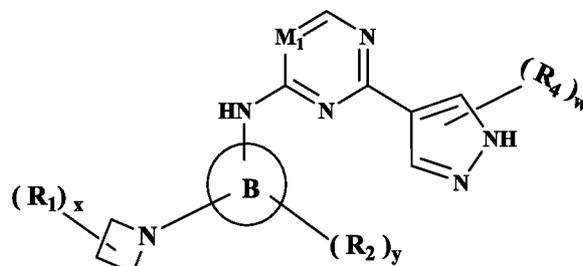
25 1.4 Результаты экспериментов и заключение по результатам экспериментов.

30 Основные иллюстративные соединения по настоящему изобретению демонстрируют превосходные эффекты ингибирования опухолей в модели. При пероральном введении в дозе, составляющей 50 мг/кг QD, соединения продемонстрировали превосходный эффект ингибирования опухоли, при этом ингибирование роста опухоли (TGI) (%) > 80%, а ингибирование роста опухоли с помощью (TGI) (%) основных предпочтительных соединений > 100%. При пероральном введении в дозе, составляющей 75 мг/кг QD, соединения продемонстрировали превосходный эффект ингибирования опухоли, при этом ингибирование роста опухоли (TGI) (%) > 100%, а ингибирование роста опухоли с помощью (TGI) (%) основных предпочтительных соединений > 150%. При пероральном

введении в дозе, составляющей 120 мг/кг QD, соединения продемонстрировали превосходный эффект ингибирования опухоли, при этом ингибирование роста опухоли (TGI) (%) > 150%, а ингибирование роста опухоли (TGI) (%) с помощью основных предпочтительных соединений > 190%, при этом не наблюдали значительной потери веса.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (II-G), или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,

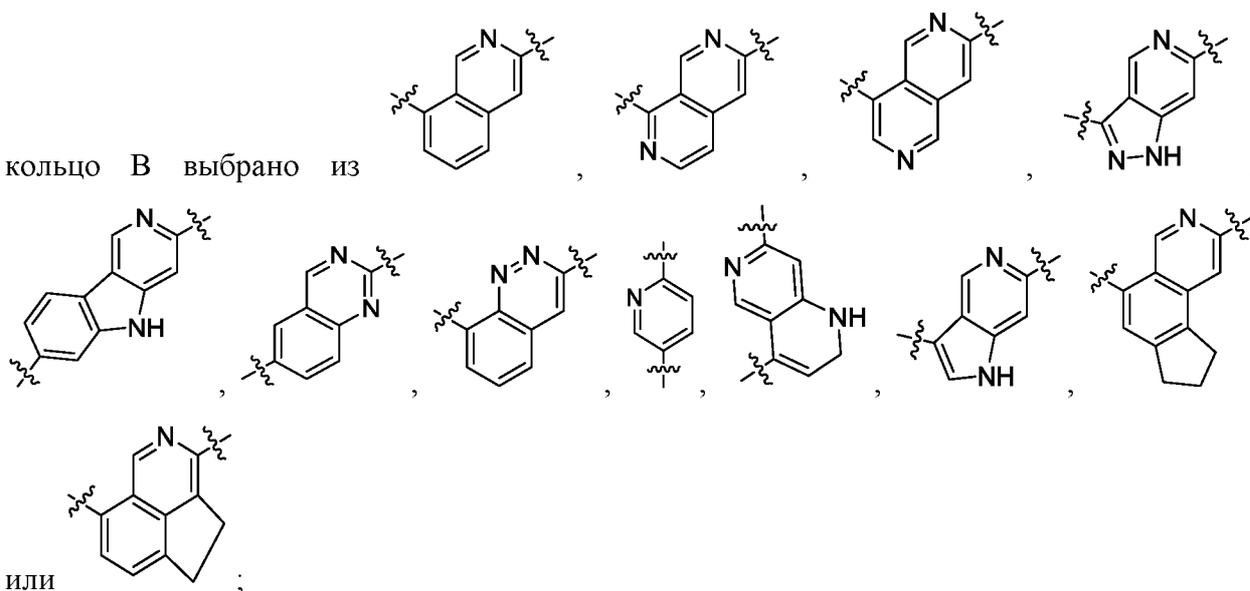


(II-G)

5

где  $M_1$  представляет собой C, N или CH;

кольцо В выбрано из



10  $R_1$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксипалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, дейтероалкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, гидроксипалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно  
15 дополнительно замещены; или два  $R_1$  присоединены к атомам между ними с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_2$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксипалкила, циклоалкила,  
20 гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом

амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_4$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом

амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

или где один  $R_2$  и один  $R_4$  присоединены к атомам между ними с образованием циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

$R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

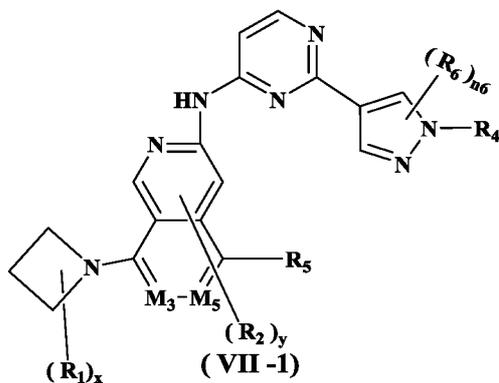
$x$  равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$y$  равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

$w$  равняется 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

и каждый из  $p$ ,  $m$  и  $n5$  независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-1):



где

$M_5$  представляет собой N или CH;

$R_5$  и  $R_6$  независимо выбраны из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,

$C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ дейтероалкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила;

и пб равняется 0, 1 или 2.

- 5 3. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или п. 2, где
- $R_1$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-(CH_2)_nOR_a$ , -
- 10  $(CH_2)_nP(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-(CH_2)_nS(O)R_{aa}N(R_{aa})$ ,  $-(CH_2)_nN=S(O)(R_{aa})_2$ ,  $-(CH_2)_nS(O)_mR_a$  или  $-(CH_2)_nC(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими
- 15 из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-S(O)R_{aa}N(R_{aa})$ ,  $-N=S(O)(R_{aa})_2$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$ ,  $-Se(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ; или два  $R_1$  присоединены к атомам между ними с образованием
- 20  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила и 5-14-членного гетероарила, и при этом  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими
- из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила;
- предпочтительно  $R_1$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно
- 30 дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$ ,  $-Se(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ; или два  $R_1$  присоединены к атомам

между ними с образованием  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила и 5-14-членного гетероарила, и при этом  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила;

дополнительно предпочтительно  $R_1$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-3}$ алкенил,  $C_{2-3}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил,  $C_{6-10}$ арил и 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила, 5-10-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ;

$R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены;

и  $n$  независимо равняется 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где

$R_2$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,

галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ;

предпочтительно  $R_2$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-3}$ алкенил,  $C_{2-3}$ алкинил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-2}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила, 5-10-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ;

$R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом amino, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены.

5. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где

$R_4$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила, 5-14-членного гетероарила,  $-OR_a$ ,  $-P(O)_p(R_a)_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4.1}$ ;  $R_{4.1}$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-OR_{aa}$ ,  $-P(O)_p(R_{aa})_{n5}$ ,  $-S(O)_mR_{aa}$  или  $-C(O)R_{aa}$ ; необязательно  $R_{4.1}$  замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$

$\text{C}_6$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом амино,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси и  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкил

5 необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси или  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила; предпочтительно  $\text{R}_4$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена,

10 амино, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-\text{OR}_a$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_a)_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , и при этом амино,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{2-4}$ алкенил,  $\text{C}_{2-4}$ алкинил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил,  $\text{C}_{6-12}$ арил и 5-10-членный гетероарил могут быть необязательно

15 дополнительно замещены одним или несколькими  $\text{R}_{4-1}$ ;  $\text{R}_{4-1}$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила, 5-12-членного гетероарила,  $-\text{OR}_{aa}$ ,  $-\text{P}(\text{O})_p(\text{R}_{aa})_{n5}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_{aa}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{aa}$ ; необязательно  $\text{R}_{4-1}$

20 замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом

25 амино,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{2-4}$ алкенил,  $\text{C}_{2-4}$ алкинил,  $\text{C}_{1-3}$ дейтероалкил,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-3}$ алкокси и  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{C}_{2-4}$ алкенила,  $\text{C}_{2-4}$ алкинила,  $\text{C}_{1-3}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-3}$ алкокси или  $\text{C}_{1-3}$ гидроксиалкила;

или один  $\text{R}_2$  и один  $\text{R}_4$  присоединены к атомам между ними с образованием  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, и

30 при этом  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $\text{C}_{6-14}$ арил и 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{1-6}$ дейтероалкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси, галоген- $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $\text{C}_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила;

$R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила, и при этом амино, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, гидроксиалкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены.

6. Соединение, представленное общей формулой, или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, где

$R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом амино,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил, 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ дейтероалкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси, галоген- $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила;

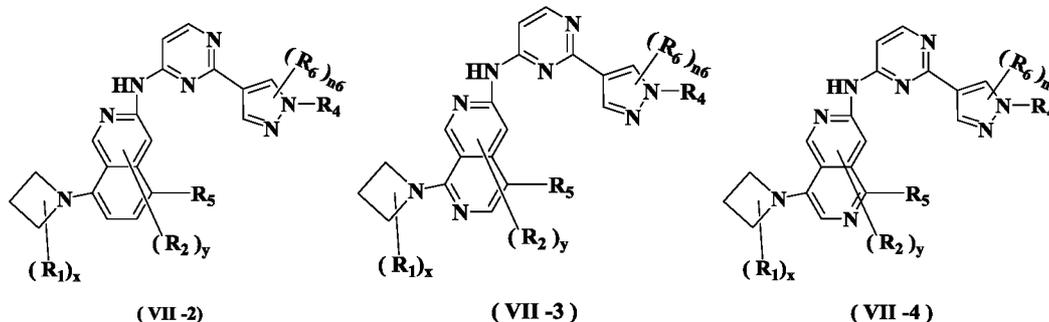
предпочтительно  $R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом амино,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-3}$ алкенил,  $C_{2-3}$ алкинил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил,  $C_{6-12}$ арил, 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $C_{6-10}$ арила или 5-10-членного гетероарила;

каждый  $R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкила,  $C_{3-12}$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила,  $C_{6-14}$ арила или 5-14-членного гетероарила, и при этом амино,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{3-12}$ циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил,  $C_{6-14}$ арил, 5-14-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия,

оксо, тио, галогена, amino, гидроксиль, циано, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>1-6</sub>дейтероалкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-12</sub>циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила или 5-12-членного гетероарила;

5 предпочтительно каждый R<sub>aa</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксиль, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-12</sub>арила или 5-12-членного гетероарила, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, 3-10-членный гетероциклил, C<sub>6-12</sub>арил, 5-12-членный гетероарил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  
10 из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксиль, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, C<sub>6-10</sub>арила или 5-10-членного гетероарила.

15 7. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2), (VII-3) или (VII-4):



R<sub>1</sub> независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксиль, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>aa</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>P(O)<sub>p</sub>(R<sub>a</sub>)<sub>n5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)R<sub>aa</sub>N(R<sub>aa</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N=S(O)(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>a</sub>, и при этом amino, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>2-3</sub>алкенил, C<sub>2-3</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>гидроксиалкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно  
20 замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксиль, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>2-3</sub>алкенила, C<sub>2-3</sub>алкинила, C<sub>1-3</sub>дейтероалкила, C<sub>1-3</sub>галогеналкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>гидроксиалкила, -OR<sub>aa</sub>, -S(O)R<sub>aa</sub>N(R<sub>aa</sub>), -N=S(O)(R<sub>aa</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)<sub>p</sub>(R<sub>aa</sub>)<sub>n5</sub>, -S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub> или -C(O)R<sub>aa</sub>;

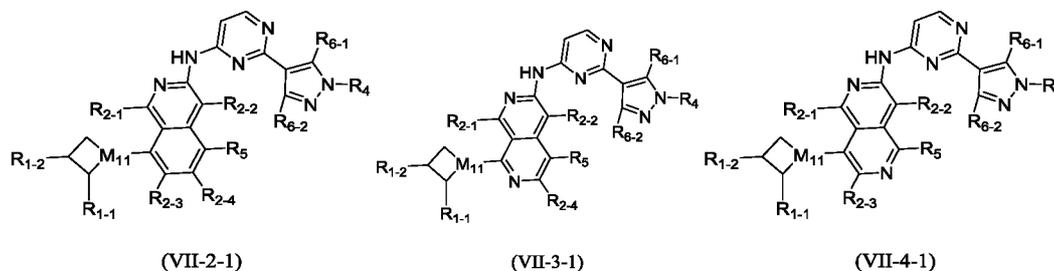
$R_2$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

- 5  $R_4$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил и 3-10-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4-1}$ ;
- 10  $R_{4-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила; необязательно  $R_{4-1}$  замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или
- 15 несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкила; предпочтительно  $R_{4-1}$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси или
- 20  $C_{1-3}$ гидроксиалкила; необязательно  $R_{4-1}$  замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или
- 25 несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или
- 30 несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

- $R_5$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила, дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, галоген- $C_{1-3}$ алкил и дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно дополнительно
- 5 замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила; предпочтительно  $R_5$  выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила;
- $R_6$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила,
- 10 циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_a$  или  $-C(O)R_a$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила; предпочтительно  $R_6$  выбран из водорода, дейтерия,
- 15 оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкокси или  $C_{1-6}$ гидроксиалкила;
- $R_a$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила; предпочтительно
- 20  $R_a$  выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкила или 3-10-членного гетероциклила;
- каждый  $R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;
- 25 предпочтительно каждый  $R_{aa}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-3}$ алкенила,  $C_{2-3}$ алкинила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;
- $x$  равняется 0, 1, 2 или 3;
- 30  $y$  равняется 0, 1, 2 или 3;
- $r$  равняется 0, 1, 2 или 3;
- $n$  равняется 0, 1, 2 или 3;
- $m$  равняется 0, 1, 2 или 3;
- $n_5$  равняется 0, 1, 2 или 3; и

пб равняется 0, 1 или 2.

8. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 7, где соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2-1), (VII-3-1) или (VII-4-1):

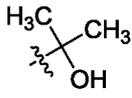


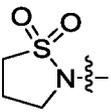
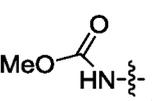
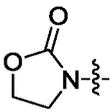
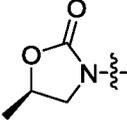
где

$M_{11}$  независимо представляет собой CH или N;

- $R_{1-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила или галогенметила;

- $R_{1-2}$  независимо выбран из амина, гидроксила, циано,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила, и при этом амина,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амина, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $-C(O)R_{ee}$ ,  $-OR_{ee}$ ,  $-P(O)_p(R_{ee})_{n5}$  и  $-S(O)_mR_{ee}$ ; предпочтительно  $R_{1-2}$  выбран из  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-NCH_3S(O)_2CH_3$ ,  $-CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-$

$CH_2SOCH_3$ ,  $-CH_2NO_2$ , метила, водорода, , метокси, циано,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-$

$CH(CN)_2$ , гидроксила,  $-CH_2COCH_3$ , , ,  или  ;

- $R_{2-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

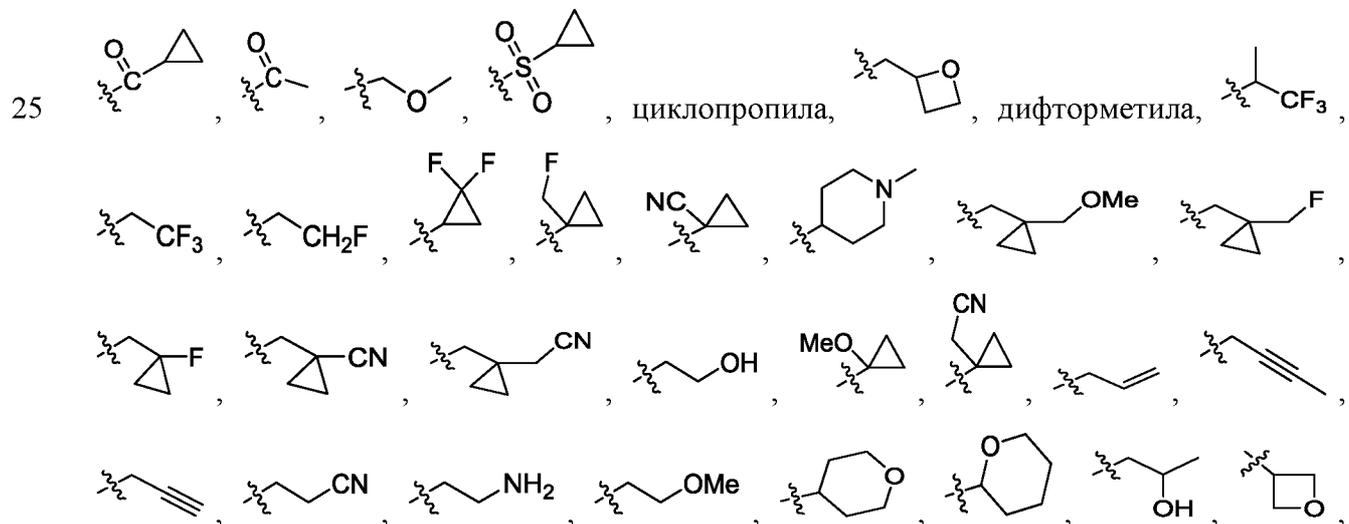
- $R_{2-3}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-4}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

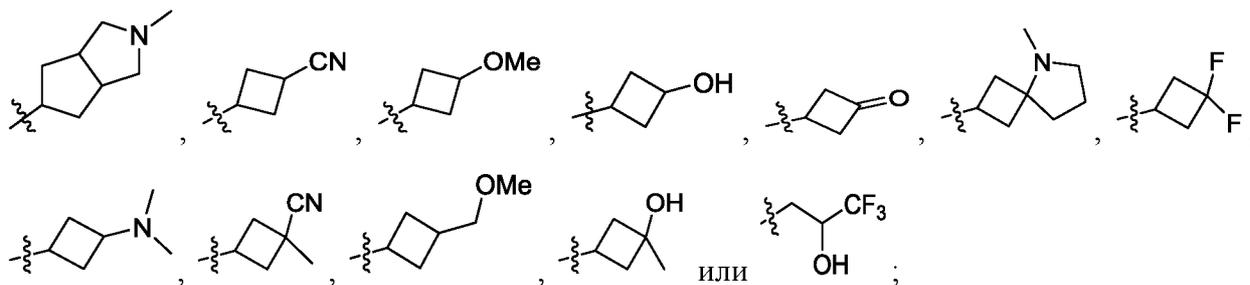
$R_5$  независимо выбран из amino,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, галоген- $C_{1-3}$ алкил и дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

$R_4$  независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_d$  или  $-C(O)R_d$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4-1}$ ;

$R_{4-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила или 5-12-членного гетероарила; необязательно  $R_{4-1}$  замещен одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкила; предпочтительно  $R_4$  выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила, нитро, гидроксила, метокси,  $-OCD_3$ , водорода,







$R_{6-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

$R_{6-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_e$  или  $-C(O)R_e$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-6-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила;

$R_d$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$R_e$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

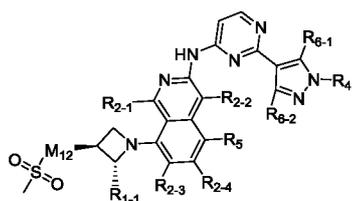
$R_{ee}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

$m$  независимо равняется 0, 1 или 2;

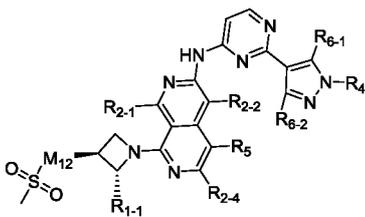
$p$  независимо равняется 0, 1 или 2; и

$n5$  независимо равняется 0, 1 или 2.

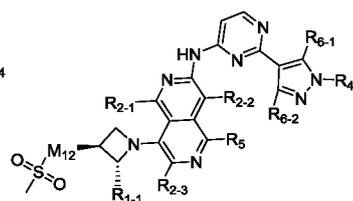
9. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2-1-1), (VII-3-1-1) или (VII-4-1-1):



(VII-2-1-1)



(VII-3-1-1)



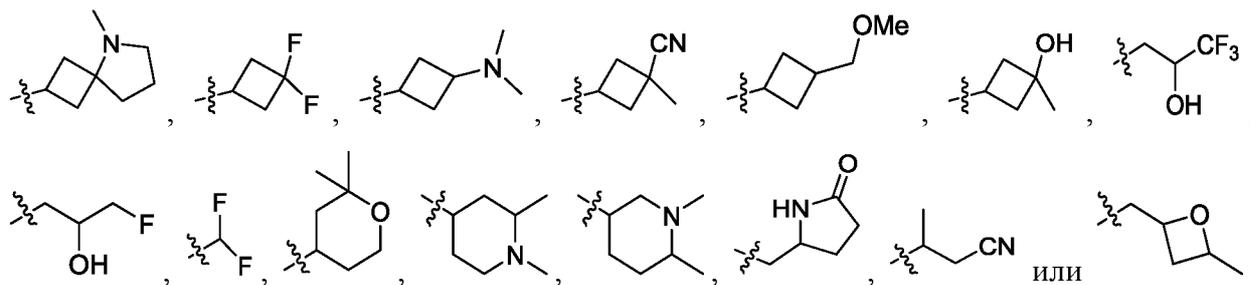
(VII-4-1-1)

где

$M_{12}$  независимо выбран из связи,  $NR_9$  или  $CR_{10}R_{11}$ ;

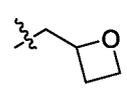
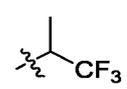
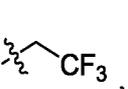
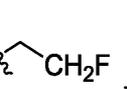
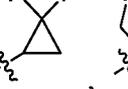
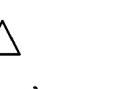
- $R_9$  независимо выбран из водорода, дейтерия, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;
- 5  $R_{10}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;
- $R_{11}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;
- 10  $R_{1-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;
- $R_{2-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;
- $R_{2-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;
- 15  $R_{2-3}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;
- $R_{2-4}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;
- 20  $R_5$  независимо выбран из amino,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, галоген- $C_{1-3}$ алкил или дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила и дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;
- 25 предпочтительно  $R_5$  независимо выбран из изопропила,  $-CH(Me)OMe$  или  $-N(Me)_2$ ;
- $R_4$  независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_d$  или  $-C(O)R_d$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил
- 30 могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими  $R_{4-1}$ ;

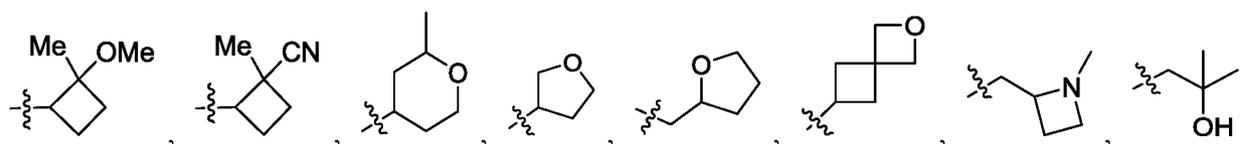
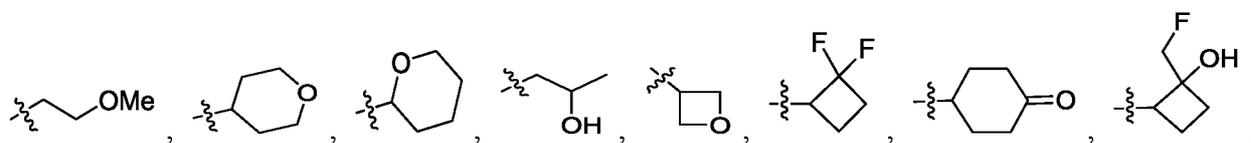
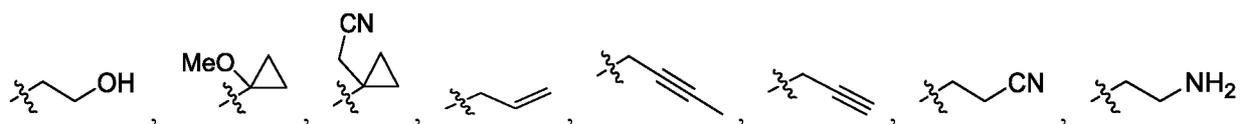


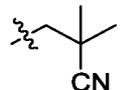
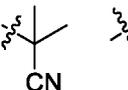
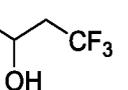
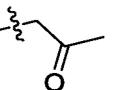
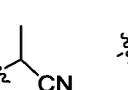
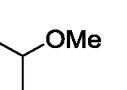
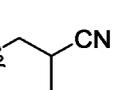
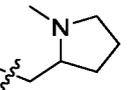


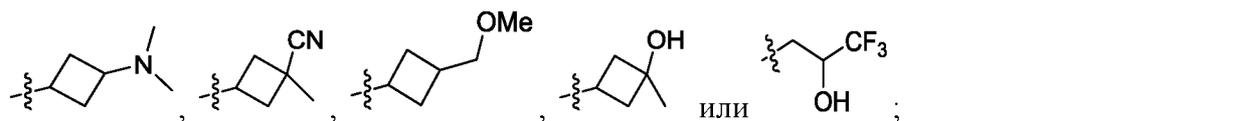
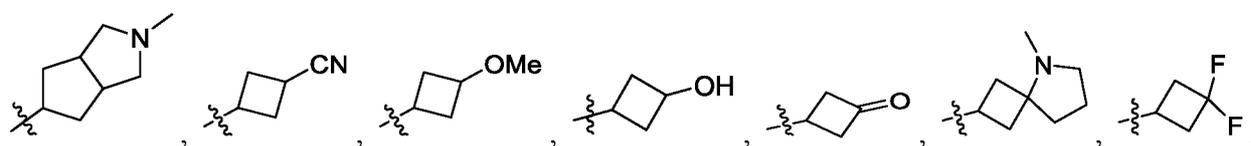
более предпочтительно  $R_4$  выбран из фтора, хлора, циано, трифторметила, метила, этила,



5 циклопропила, , дифторметила,   $CF_3$ ,   $CF_3$ ,   $CH_2F$ ,   $F$ ,   $F$ ,



10 ,  $CN$ , ,  $CN$ , ,  $OH$ , ,  $O$ , ,  $CN$ , ,  $OMe$ , ,  $CN$ , ,  $OH$ ,



$R_{6-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

15  $R_{6-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тио, галогена, амино, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного

гетероциклила,  $-S(O)_mR_e$  или  $-C(O)R_e$ , и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, amino, гидроксила, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила;

5  $R_d$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;

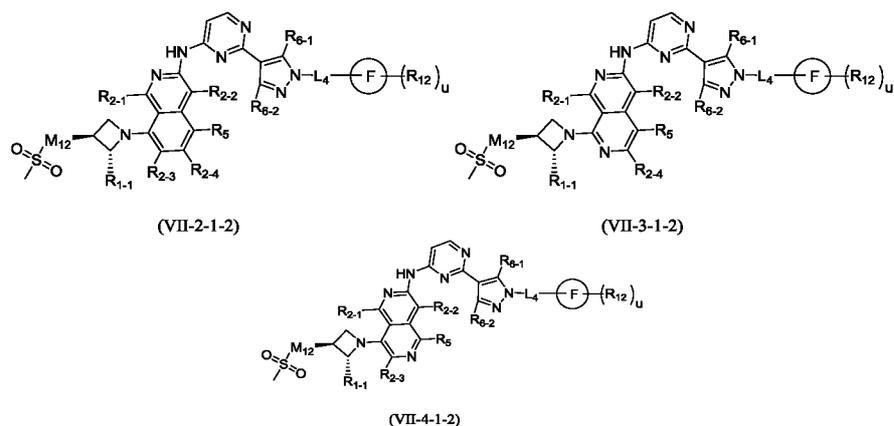
$R_e$  независимо выбран из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,

10  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила; и

$m$  независимо равняется 0, 1 или 2.

10. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение дополнительно представлено общей формулой (VII-2-1-2), (VII-3-1-2) или

15 (VII-4-1-2):



где

$M_{12}$  независимо выбран из связи,  $NR_9$  или  $CR_{10}R_{11}$ ;

20  $R_9$  независимо выбран из водорода, дейтерия, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{10}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

25  $R_{11}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{1-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, монофторметила, дифторметила или трифторметила;

$R_{2-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

$R_{2-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

5  $R_{2-3}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

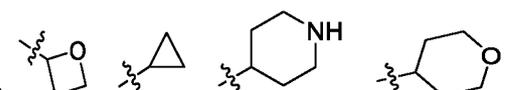
$R_{2-4}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, фтора, хлора, брома, метила, этила, галогенметила или галогенэтила;

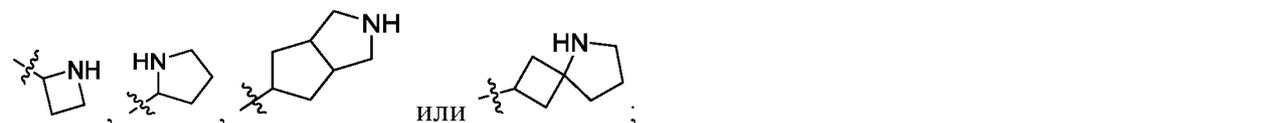
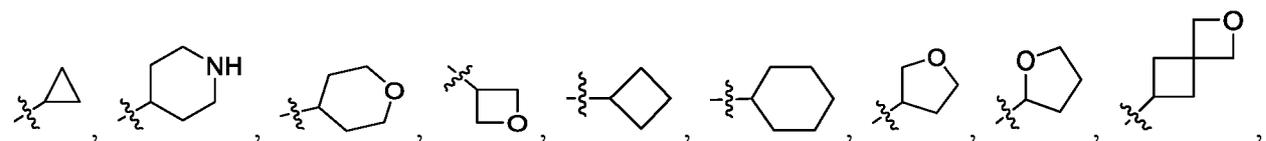
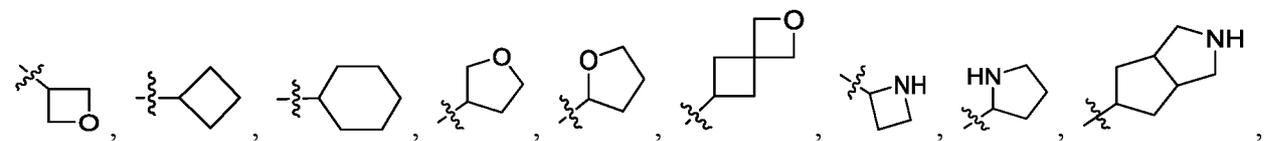
$R_5$  независимо выбран из amino,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила или дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила, и при этом amino,  $C_{1-3}$ алкил, галоген- $C_{1-3}$ алкил или дейтерированный  $C_{1-3}$ алкил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, циано, гидроксила, нитро,  $C_{1-3}$ алкила, галоген- $C_{1-3}$ алкила и дейтерированного  $C_{1-3}$ алкила;

предпочтительно  $R_5$  независимо выбран из изопропила,  $-CH(Me)OMe$  или  $-N(Me)_2$ ;

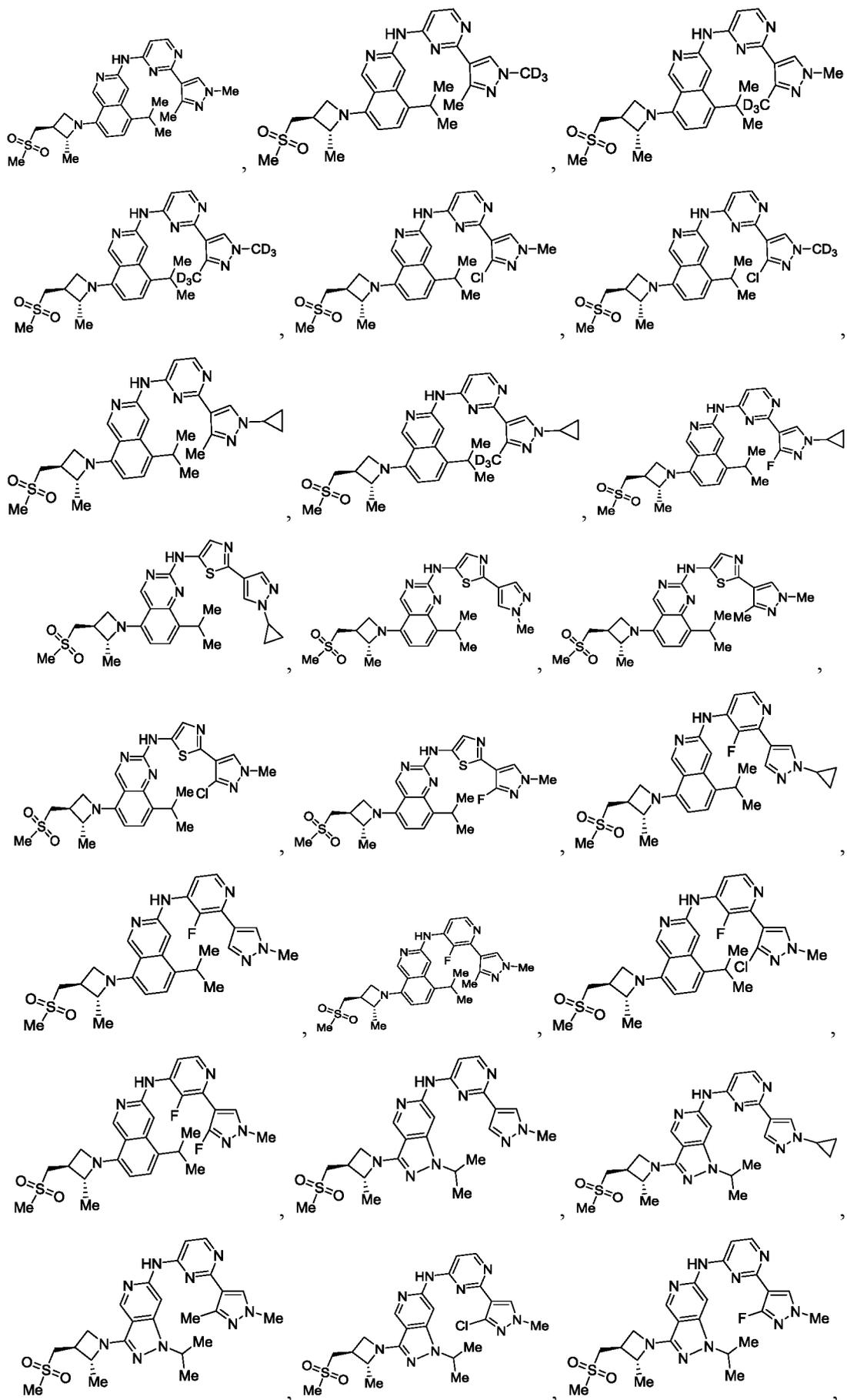
15  $L_4$  независимо выбран из связи,  $C_{1-3}$ алкилена,  $C_{2-4}$ алкенилена,  $C_{2-4}$ алкинилена,  $-(CH_2)_{n7}NH(CH_2)_{n8}-$  или  $-(CH_2)_{n9}O(CH_2)_{n10}-$ , и при этом  $C_{1-3}$ алкилен,  $C_{2-4}$ алкенилен,  $C_{2-4}$ алкинилен,  $-(CH_2)_{n7}NH(CH_2)_{n8}-$  и  $-(CH_2)_{n9}O(CH_2)_{n10}-$  необязательно замещены одним или несколькими из галогена, amino, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;

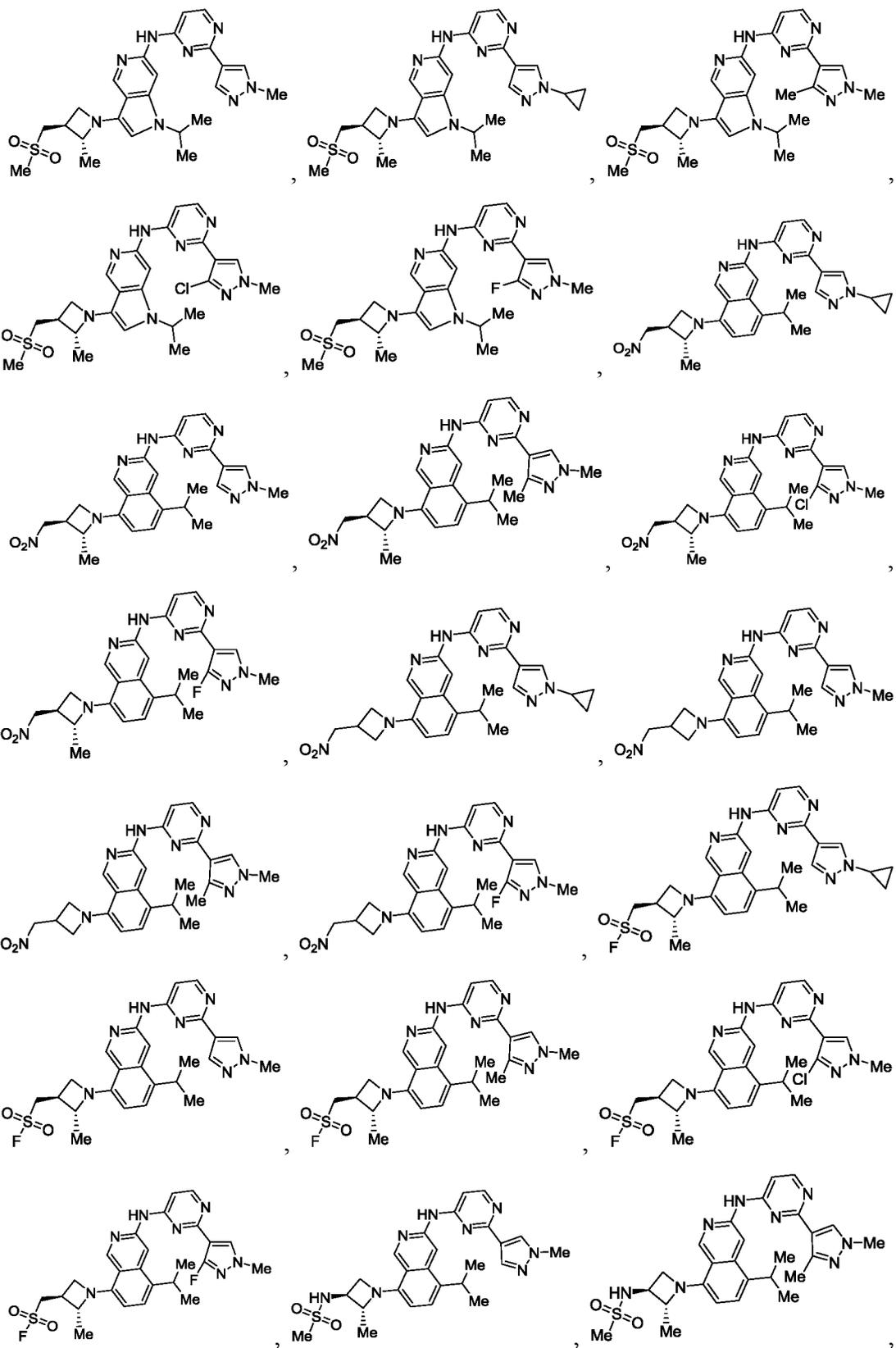
кольцо F независимо выбрано из  $C_{3-6}$ циклоалкила или 3-8-членного гетероциклила;

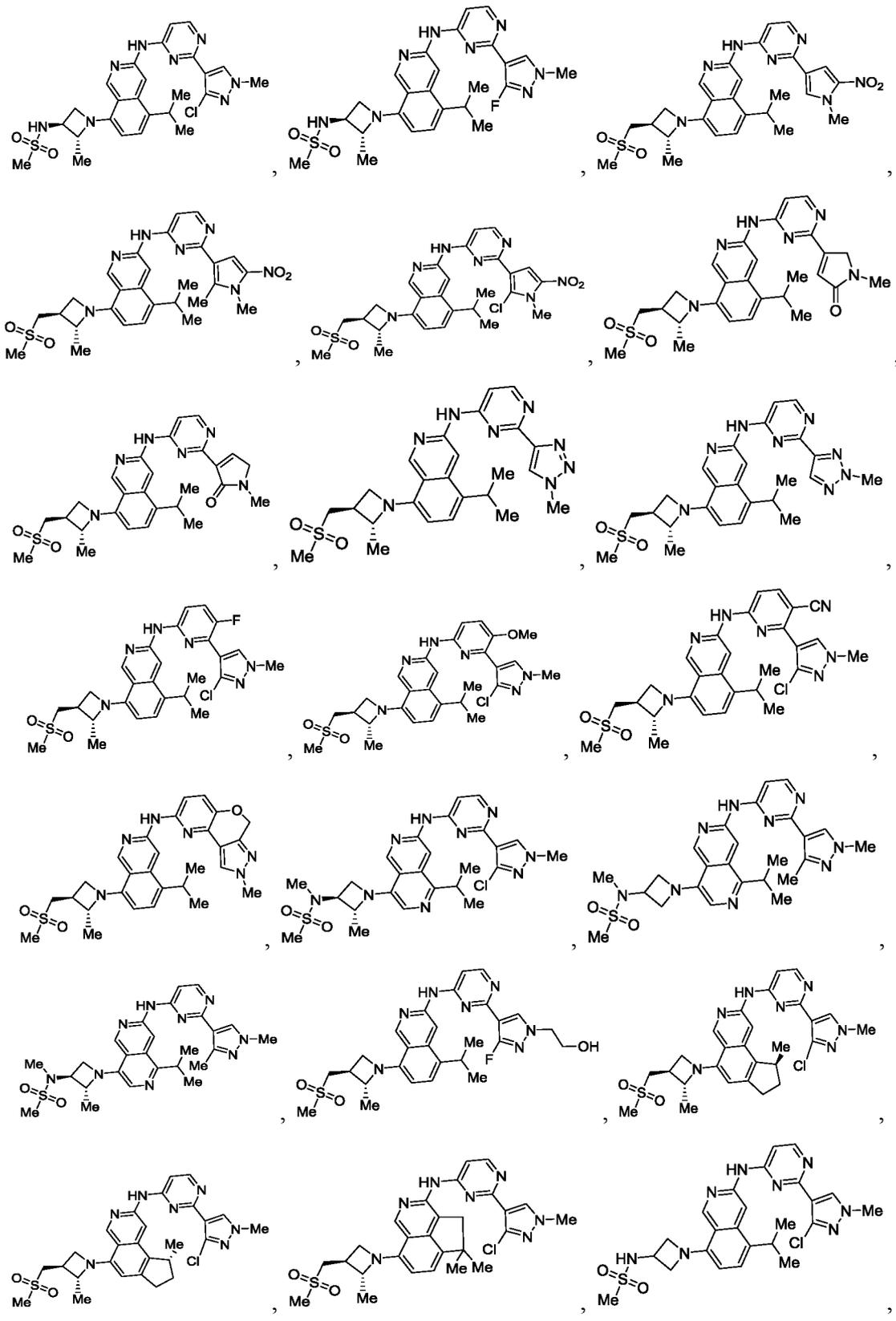
предпочтительно кольцо F независимо выбрано из 



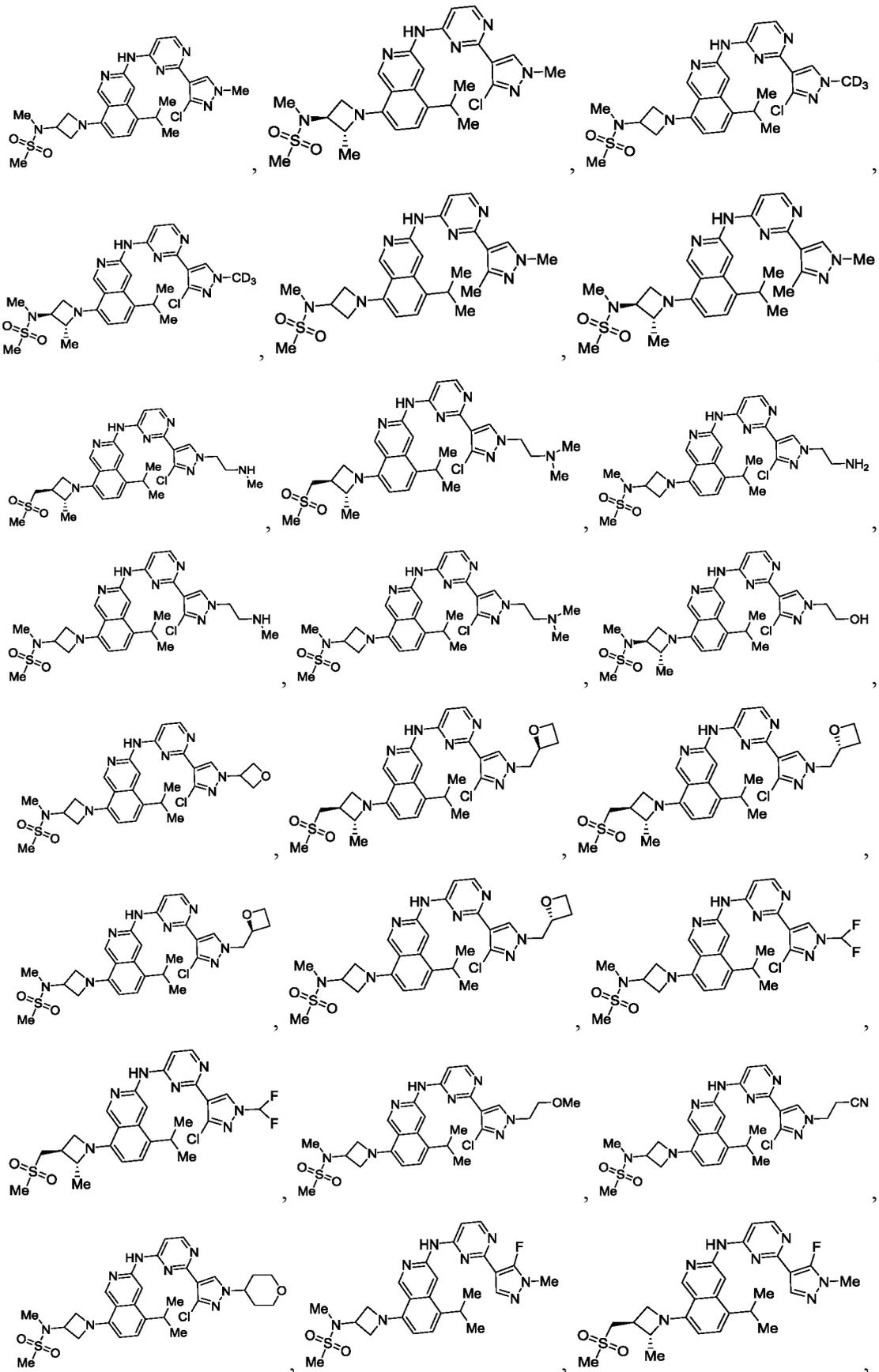
- $R_{12}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила; при этом  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{2-4}$ алкенил,  $C_{2-4}$ алкинил,  $C_{1-3}$ дейтероалкил,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{2-4}$ алкенила,  $C_{2-4}$ алкинила,  $C_{1-3}$ дейтероалкила,  $C_{1-3}$ галогеналкила,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;
- $R_{6-1}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, галогена, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси или  $C_{1-3}$ гидроксиалкила;
- $R_{6-2}$  независимо выбран из водорода, дейтерия, оксо, тию, галогена, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $-S(O)_mR_e$  или  $-C(O)R_e$ , и при этом амино,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и 3-8-членный гетероциклил могут быть необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из дейтерия, галогена, амино, гидроксид, циано, нитро и  $C_{1-3}$ алкила;
- $R_d$  независимо выбран из водорода, дейтерия, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;
- $R_e$  независимо выбран из водорода, дейтерия, амино, гидроксид, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ гидроксиалкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила,  $C_{1-3}$ галогеналкила или  $C_{1-3}$ дейтероалкила;
- $m$  независимо равняется 0, 1 или 2;
- $n_7$  независимо равняется 0, 1 или 2;
- $n_8$  независимо равняется 0, 1 или 2;
- $n_9$  независимо равняется 0, 1 или 2;
- $n_{10}$  независимо равняется 0, 1 или 2; и
- $u$  независимо равняется 0, 1 или 2.
11. Соединение или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где конкретными соединениями являются следующие:

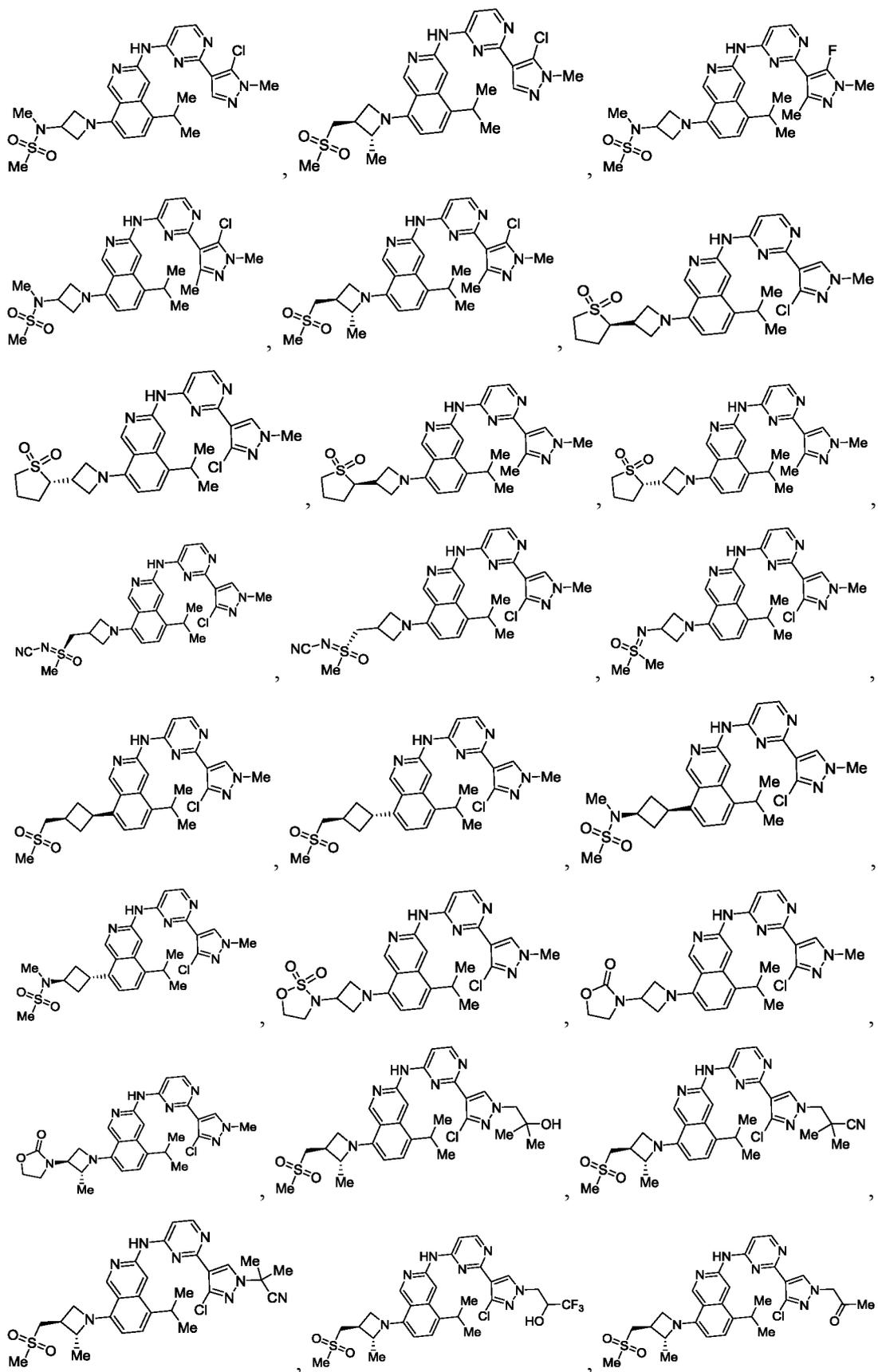


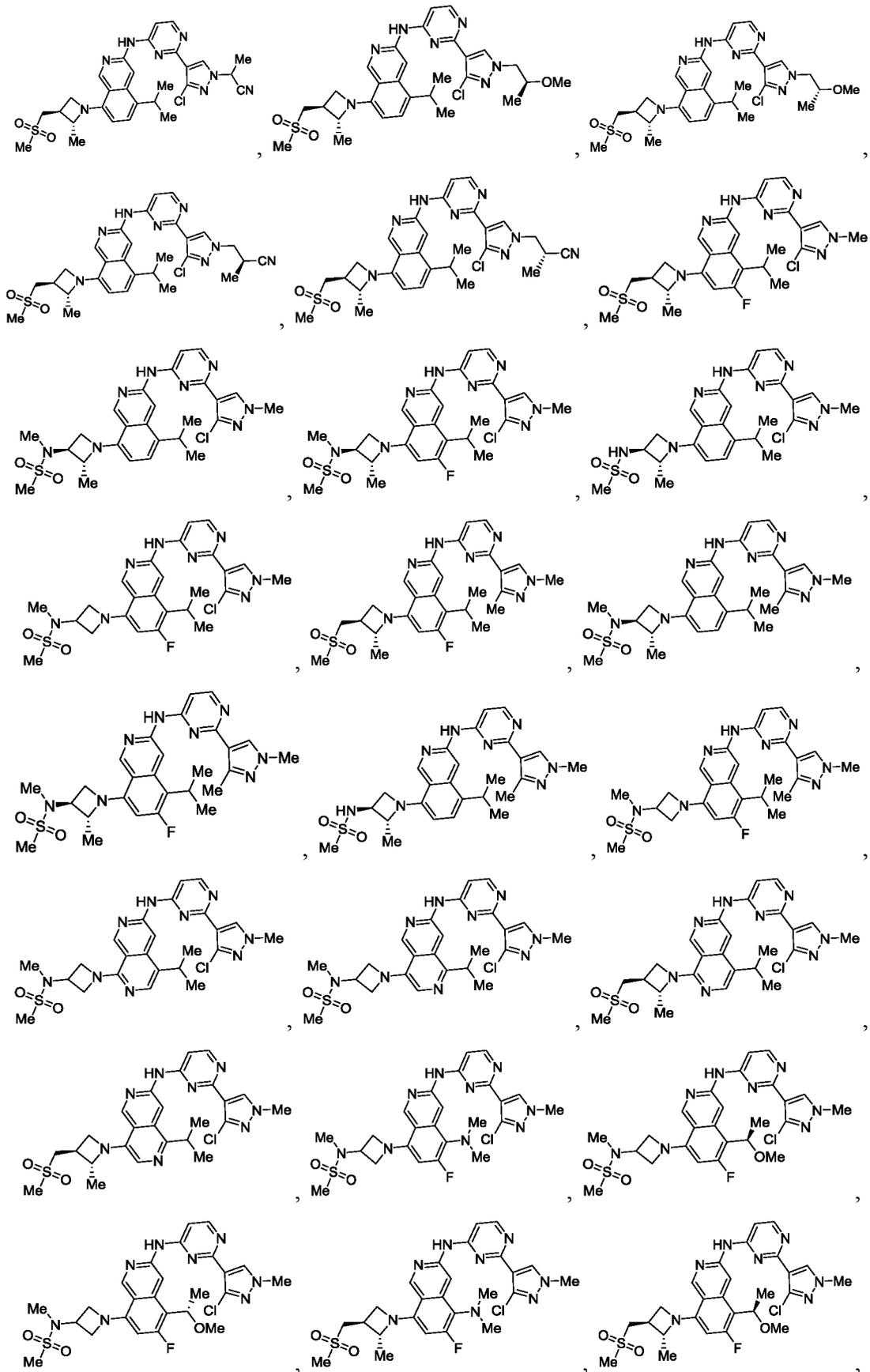




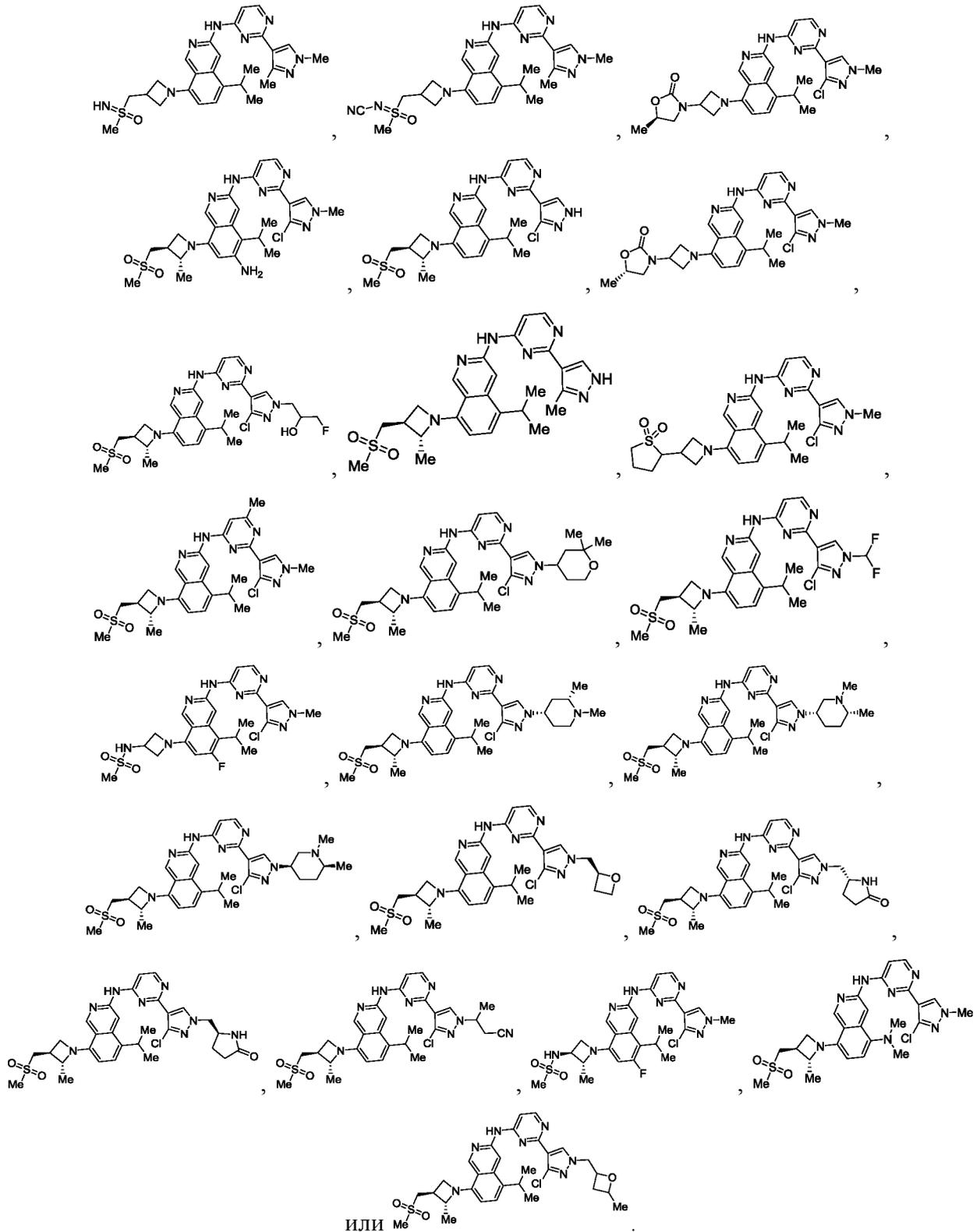
5





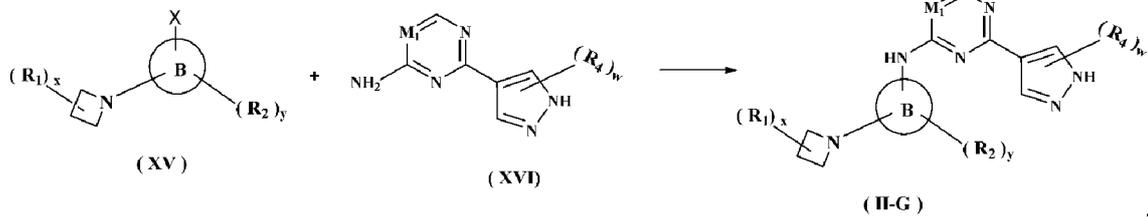






10 12. Способ получения соединения, представленного общей формулой (II-G), или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по п. 1, где способ включает следующие стадии: осуществление реакции соединения, представленного формулой (XV),

с соединением, представленным формулой (XVI), с получением соединения, представленного формулой (II-G),



5 где X представляет собой галоген, предпочтительно хлор.

13. Фармацевтическая композиция, характеризующаяся содержанием терапевтически эффективной дозы соединения общей формулы или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11 и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

10

14. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11 или фармацевтической композиции по п. 13 в получении лекарственного средства на основе ингибитора EGFR.

15

15. Применение по п. 14, где EGFR представляет собой мутированный EGFR, предпочтительно с одной или несколькими мутациями из Del19, L858R, T790M или C797S и более предпочтительно с мутацией L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S.

20

16. Применение соединения, его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11 или фармацевтической композиции по п. 13 в получении лекарственного средства для лечения рака, где предпочтительно рак выбран из рака яичника, рака шейки матки, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, глиомы, глиобластомы, меланомы, рака предстательной железы, лейкоза, лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака желудка, рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка, желудочно-кишечной стромальной опухоли, рака щитовидной железы, рака желчных протоков, рака эндометрия, рака почки, анапластической крупноклеточной лимфомы, множественной миеломы, меланомы или мезотелиомы; более предпочтительно рак представляет собой немелкоклеточный рак

25

30

легкого; дополнительно предпочтительно рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого с мутацией EGFR L858R/T790M, Del19/T790M, Del19/C797S, L858R/C797S, Del19/T790M/C797S или L858R/T790M/C797S.