

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991524 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

(31) 62/438,009; 62/487,336; 62/551,033

(32) 2016.12.22; 2017.04.19; 2017.08.28

(33) US

(86) PCT/US2017/067951

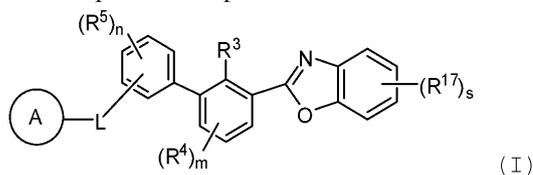
(87) WO 2018/119266 2018.06.28

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Ву Лянсин, Ли Цзинвэй, Ци Чао,
Чжан Фэнлэй, Ли Чженью, Чжу
Вэньюй, Ю Чжиюн, Сяо Кайцзюн, Лу
Лян, Мей Сун, Цянь Дин-Цюань, Хэ
Чуньхун, Е Инда, Сюй Мэйчжун, Яо
Вэньцин (US)

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

(57) В документе раскрыты соединения формулы (I), способы применения соединений в качестве иммуномодуляторов и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Соединения пригодны при лечении, профилактике или уменьшении симптомов заболеваний или расстройств, таких как рак или инфекции.



201991524

A1

A1

201991524

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к фармацевтически активным соединениям. Раскрытие предлагает соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения модулируют взаимодействие протеин/протеин PD-1/PD-L1 и полезны при лечении различных заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммунная система играет важную роль в контроле и борьбе с такими заболеваниями, как рак. Тем не менее, раковые клетки часто разрабатывают стратегии, позволяющие им избегать или подавлять иммунную систему, которые способствуют их росту. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии костимулирующих и коингибирующих молекул, экспрессируемых на поверхности иммунных клеток (Postow et al., *J. Clinical Oncology* 2015, 1-9). Блокировка передачи сигналов ингибирующей контрольной точки иммунного ответа, такой как PD-1, оказалась многообещающим и эффективным способом лечения.

Белок запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1), также известный как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на поверхности активированных Т-клеток, естественных киллерных Т-клеток, В-клеток и макрофагов (Greenwald et al, *Annu. Rev. Immunol* 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, *Trends Immunol* 2006, (4):195-201). Он функционирует как внутренняя система отрицательной обратной связи, предотвращая активацию Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует самоустойчивости. Кроме того, также известно, что PD-1 играет критическую роль в подавлении антиген-специфического ответа Т-клеток при таких заболеваниях, как рак и вирусная инфекция (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007 8, 239-245; Postow et al, *J. Clinical Oncol* 2015, 1-9).

Структура PD-1 состоит из внеклеточного аналогичного иммуноглобулину вариабельного домена, за которым следует трансмембранная область и внутриклеточный домен (Parry et al, *Mol Cell Biol* 2005, 9543-9553). Внутриклеточный домен содержит два сайта фосфорилирования, расположенных в иммунорецепторном ингибирующем мотиве на основе тирозина и иммунорецепторном мотиве переключения на основе тирозина, что свидетельствует о

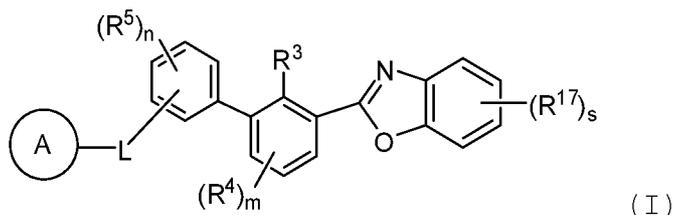
том, что PD-1 негативно регулирует сигналы, опосредованные рецептором Т-клеток. PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2 (Parry et al, *Mol Cell Biol* 2005, 9543-9553; Latchman et al, *Nat Immunol* 2001, 2, 261-268), и они отличаются по своим паттернам экспрессии. Белок PD-L1 сверхактивирован на поверхности макрофагов и дендритных клеток в ответ на обработку липополисахаридом и GM-CSF, а также на поверхности Т-клеток и В-клеток при передаче сигналов рецепторами Т-клеток и В-клеток. PD-L1 также высоко экспрессируется на поверхности почти всех опухолевых клеток, и экспрессия дополнительно увеличивается после обработки IFN- γ (Iwai et al, *PNAS* 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, *Cancer Res* 2004, 64(3):1140-5). Фактически, было показано, что состояние экспрессии опухолевого PD-L1 является прогностическим при множественных типах опухолей (Wang et al, *Eur J Surg Oncol* 2015; Huang et al, *Oncol Rep* 2015; Sabatier et al, *Oncotarget* 2015, 6(7): 5449-5464). Напротив, экспрессия PD-L2 более ограничена, и он экспрессируется в основном дендритными клетками (Nakae et al, *J Immunol* 2006, 177:566-73). Связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 на поверхности Т-клеток доставляет сигнал, который ингибирует выработку IL-2 и IFN- γ , а также пролиферацию клеток, индуцированную при активации рецептора Т-клеток (Carter et al, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34). Механизм включает рекрутирование фосфатаз SHP-2 или SHP-1 для ингибирования передачи сигналов Т-клеточных рецепторов, таких как фосфорилирование Syk и Lck (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007, 8, 239-245). Активация сигнальной оси PD-1 также ослабляет фосфорилирование петли активации PKC- θ , которое необходимо для активации путей NF- κ B и AP1, а также для выработки цитокинов, таких как IL-2, IFN- γ and TNF (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007, 8, 239-245; Carter et al, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34).

Несколько линий доказательств из доклинических исследований на животных показывают, что PD-1 и его лиганды отрицательно регулируют иммунные ответы. Было показано, что у мышей с дефицитом PD-1 развивается волчанообразный гломерулонефрит и дилатационная кардиомиопатия (Nishimura et al, *Immunity* 1999, 11:141-151; Nishimura et al, *Science* 2001, 291:319-322). Используя модель хронической инфекции LCMV, было показано, что взаимодействие PD-1/PD-L1 ингибирует активацию, расширение и

приобретение эффекторных функций вирус-специфических CD8 Т-клеток (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). Вместе эти данные подтверждают развитие терапевтического подхода для блокирования PD-1-опосредованного ингибирующего сигнального каскада для усиления или «спасения» Т-клеточного ответа. Соответственно, существует потребность в новых соединениях, которые блокируют взаимодействие белок PD-1/PD-L1 белок/белок.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится, в частности, к соединению Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, причем составляющие переменные определены в данном документе. Данное изобретение дополнительно предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

Данное изобретение дополнительно предлагает способы ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанный способ включает введение пациенту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

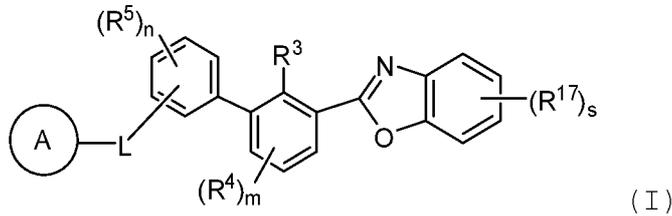
Данное изобретение дополнительно предлагает способы лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Данное изобретение дополнительно предлагает способы усиления, стимуляции и/или увеличения иммунного ответа у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Соединения

Данное изобретение предлагает, в частности, соединения Формулы (I):



или их фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из В, Р, N, О и S, причем атом Р, N или S в качестве члена кольца необязательно окислен, и одного или более атомов углерода в качестве члена кольца, каждый из которых является необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, $-C(=S)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(=S)-$, $-C(=NR^{13})NR^{13}-$, $-NR^{13}C(=NR^{13})-$, $-C(=NOR^{13})NR^{13}-$, $-NR^{13}C(=NOR^{13})-$, $-C(=NCN)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(=NCN)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)-

C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(=NR^a)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

или два заместителя R^6 , присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного

гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)NR^eS(O)_2R^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(=NR^e)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^eC(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4}

алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cS(O)_2R^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(=NR^c)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $S(O)_2NR^cC(O)R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, где CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^gS(O)_2R^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(=NR^g)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^gC(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^g)_2$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4}

алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями Rⁿ;

каждый Rⁿ независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, галоген, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, C(O)NR^oS(O)₂R^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(=NR^o)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, S(O)₂NR^oC(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ и S(O)₂NR^oR^o, где C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-Rⁿ каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^q каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^p;

каждый R^p независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, галоген, CN, NHOR^f, OR^f, SR^f, C(O)R^f, C(O)NR^fR^f, C(O)OR^f, C(O)NR^fS(O)₂R^f, OC(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, NHR^f, NR^fR^f, NR^fC(O)R^f, NR^fC(=NR^f)R^f, NR^fC(O)NR^fR^f, NR^fC(O)OR^f, C(=NR^f)NR^fR^f, NR^fC(=NR^f)NR^fR^f, NR^fC(=NOH)NR^fR^f, NR^fC(=NCN)NR^fR^f,

$S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $S(O)_2NR^rC(O)R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$, $-P(O)R^rR^r$, $-P(O)(OR^r)(OR^r)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^r)_2$ и $S(O)_2NR^rR^r$ где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и

C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^f независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где:

кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из В, Р, N, О и S, причем атом Р, N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4}

галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

или два заместителя R^6 , присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6}

циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил,

C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-, (4-10-членный

гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкил-, галоген, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ и S(O)₂NR^gR^g; где C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкил-R^fкаждый необязательно замещен с 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями Rⁿ;

каждый Rⁿ независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, галоген, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ и S(O)₂NR^oR^o, где C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-Rⁿ каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g;

каждый R^g независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^g каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^p;

каждый R^p независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀

циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r, -P(O)R^rR^r, -P(O)(OR^r)(OR^r), -B(OH)₂, -B(OR^r)₂ и S(O)₂NR^rR^r где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил-R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, -P(O)RⁱRⁱ, -P(O)(ORⁱ)(ORⁱ), -B(OH)₂, -B(ORⁱ)₂ и S(O)₂NRⁱRⁱ, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил-R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k,

$S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно

замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, -COOH, NH_2 , -NH- C_{1-6} алкила, -N (C_{1-6} алкил) $_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, -COOH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из B, P, N, O и S, причем атом P, N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, -C(O)NR¹³-, -NR¹³C(O)-, O, -

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}$ -или $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NHOR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$, $\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

или два заместителя R^6 , присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила и $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно

замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;
каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, где CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ и S(O)₂NR^gR^g; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ и S(O)₂NR^oR^o, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-

10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^g каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^p ;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^r$, OR^r , SR^r , $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r , NR^rR^r , $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$, $-P(O)R^rR^r$, $-P(O)(OR^r)(OR^r)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^r)_2$ и $S(O)_2NR^rR^r$ где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно

замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^r вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более

атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R⁶;

L представляет собой связь, -C(O)NR¹³-, -NR¹³C(O)-, O, - (CR¹⁴R¹⁵)_q-, -(CR¹⁴R¹⁵)_q-O-, -O(CR¹⁴R¹⁵)_q-, -NR¹³-, -(CR¹⁴R¹⁵)_q-NR¹³-, -NR¹³-(CR¹⁴R¹⁵)_q-, -CH=CH-, -C≡C-, -SO₂NR¹³-, -NR¹³SO₂-, -NR¹³SO₂NR¹³-, -NR¹³C(O)O-, -OC(O)NR¹³-или -NR¹³C(O)NR¹³-;

R³ представляет собой метил, галоген, CN или C₁₋₄ галогеналкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C₁₋₄ алкил)₂;

R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C₁₋₄ алкил)₂;

R⁶ и R¹⁷, каждый независимо, выбраны из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-14 -членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R⁶ и R¹⁷ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или два заместителя R⁶, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C₃₋₆ циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁₋₆ галогеналкил

или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный

гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкил-R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c; где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀

циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, где CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ и $S(O)_2NR^oR^o$, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-

10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^g каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^p ;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^r$, OR^r , SR^r , $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r , NR^rR^r , $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5

или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную

1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более

атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R⁶;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R³ представляет собой метил, галоген, CN или C₁₋₄ галогеналкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил)₂;

R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил)₂;

R⁶ и R¹⁷, каждый независимо, выбраны из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R⁶ и R¹⁷ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или два заместителя R⁶, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C₃₋₆ циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁₋₆ галогеналкил

или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный

гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкил-R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c; где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀

циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, где CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ и $S(O)_2NR^oR^o$, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-

10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^g каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^p ;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^r$, OR^r , SR^r , $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r , NR^rR^r , $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила,

5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом азота, к

которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый Rⁱ, R^k, R^o или R^r независимо выбран из H, C₁₋₄-алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила, где C₁₋₄ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₂₋₄ алкенил и C₂₋₄ алкинил Rⁱ, R^k, R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, -COOH, NH₂, -NH-C₁₋₆ алкила, -N (C₁₋₆ алкил)₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкилтио, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C₃₋₆ циклоалкила, где C₁₋₆ алкил, фенил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, -COOH, NH₂, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, фенила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединениям Формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил или C₃₋₁₄ циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1,

2, 3, 4 или 5 заместителями R⁶;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R³ представляет собой метил, галоген, CN или C₁₋₄ галогеналкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил)₂;

R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил)₂;

R⁶ и R¹⁷, каждый независимо, выбраны из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a и S(O)₂NR^aR^a, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R⁶ и R¹⁷ каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

или два заместителя R⁶, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C₃₋₆ циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄

галогеналкокси, CN, галогена, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкил)₂;

R¹⁴ и R¹⁵ каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C₁₋₄-алкила, C₁₋₄алкокси, -NHC₁₋₄ алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R¹⁴ или R¹⁵ каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^d независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила-, C₃₋₁₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкил-R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо

выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно

замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f ;
 каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, где CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g , NR^gR^g , $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ и $S(O)_2NR^oR^o$, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-

10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^g каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^p;

каждый R^p независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, галоген, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r и S(O)₂NR^rR^r, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый R^h независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ и S(O)₂NRⁱRⁱ, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10 членный гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j;

каждый R^j независимо выбран из C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄

галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN , $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную

1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, где каждый из 5-14-членного гетероарила и 4-14-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, -

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}$ -или $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NHR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила и $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-\text{COOH}$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный

гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^q ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4}

алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^i и R^k независимо выбран из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i и R^k каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q выбран из галогена, OH, CN, -COOH, NH_2 , -NH- C_{1-6} алкила, -N (C_{1-6} алкил) $_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио,

C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-10} циклоалкил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(O)O-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} алкил)_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-$

NHC_{1-4} алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NHOR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^b ;

или два заместителя R^6 , присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила и $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-\text{COOH}$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^g ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c; где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^f;

каждый R^f из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, галоген, где CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g и S(O)₂NR^gR^g; где C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями Rⁿ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o и S(O)₂NR^oR^o, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^q каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями R^p ;

каждый R^p из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r и S(O)₂NR^rR^r, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3

независимо R^q ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями R^h ;

каждый R^h из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к

которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^f из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^f каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^g ;

каждый R^g выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^g каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4}

галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I): или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-10} циклоалкил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(O)O-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)-

C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^b ;

или два заместителя R^6 , присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^g ;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 3-, 4-, 5-, или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^g ;

каждый R^a независимо, выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}

алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄-алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^a каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^d;

каждый R^d независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10-членный гетероарил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкил-R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀-арил-C₁₋₄-алкила-, C₃₋₁₀-циклоалкил-C₁₋₄-алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄-алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄-алкила-, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c,

$\text{NR}^c(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^c(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^f ;

каждый R^f из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, где CN, NHOR^g , OR^g , SR^g , $\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, NHR^g , NR^gR^g , $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^n ;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, NHOR^o , OR^o , SR^o ,

$C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ и $S(O)_2NR^oR^o$, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

каждый R^q из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^q каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями R^p ;

каждый R^p из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, галоген, CN, $NHOR^r$, OR^r , SR^r , $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r , NR^rR^r , $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо R^q ;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями R^h ;

каждый R^h из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-7-членного

гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-6 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^j ;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-или 6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома, таких как члены кольца, выбранные из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3

независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h или 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или любые два заместителя R^r вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r из H, C_{1-4} -алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^q ;

каждый R^q выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алкил)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;
 каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и
 нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

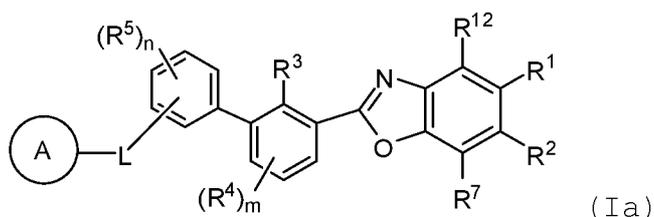
В некоторых вариантах реализации любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q .

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где (1) когда L представляет собой $-C(O)NH-$, кольцо A не является 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-илом; (2) когда L представляет собой связь, кольцо A не является [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-илом; (3) когда L представляет собой $-NH-$, кольцо A не является 1,7-нафтиридин-8-илом или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илом; и (4) когда L представляет собой $-C(O)NH-$, кольцо A не является 2-пиридилом.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где (1) когда L представляет собой $-C(O)NH-$, кольцо A не является 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-илом; (2) когда L представляет собой связь, кольцо A не является [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-илом; (3) когда L представляет собой $-NH-$, кольцо A не является 1,7-нафтиридин-8-илом или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-илом; или (4) когда L представляет собой $-C(O)NH-$, кольцо A не является 2-пиридилом.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (Ia):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил и $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена или $-C(O)NH_2$;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 или R^9 каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^9 ;

или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-или 6-членный циклоалкил или 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^9 ;

или R^8 и R^{10} взятые вместе с атомами, с которым они связаны, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, имеющий от 0 до 1 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S, где 4-5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, образованный R^8 и R^{10} , каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^9 ;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -C(O)NR^gR^g, -SO₂R^g и -SO₂NR^gR^g, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил R¹⁰ или R¹¹ каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

или R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-или 11-членный гетероциклоалкил, где 4-11-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f; и

R¹² представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C_{1-4} алкил)₂. В некоторых вариантах реализации нижний индекс p равен 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, где:

один из R¹ и R² представляет собой -(CR⁸R⁹)_p-NR¹⁰R¹¹, и другой представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C_{1-4} алкил)₂, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси R¹ или R² необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, -COOH, -C(O)NH₂, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил и -N(C_{1-4} алкил)₂;

R⁷ представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C_{1-4} алкил)₂, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена или -C(O)NH₂;

R⁸ и R⁹ каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C_{1-4} -алкила, C_{1-4} алкокси, -NHC₁₋₄ алкила, -N(C_{1-4} алкил)₂, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6}

циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 или R^9 каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q ;

или R^8 и R^9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил или 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^q ;

или R^8 и R^{10} взятые вместе с атомами, с которыми они связаны, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, имеющий от 0 до 1 дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S, где 4-5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, образованный R^8 и R^{10} , каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^q ;

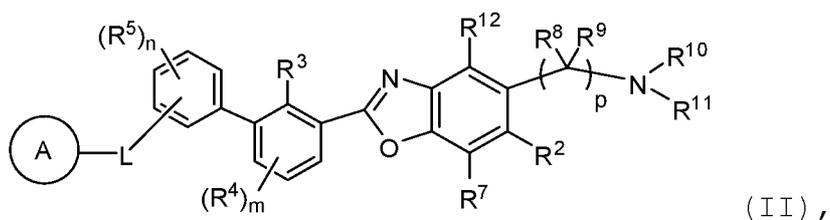
R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила-, C_{3-6} -циклоалкил- C_{1-4} алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-SO_2R^g$ и $-SO_2NR^gR^g$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил R^{10} или R^{11} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d ;

или R^{10} и R^{11} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный гетероциклоалкил, где 4-11-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f ;

R^{12} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} алкил)_2$; и

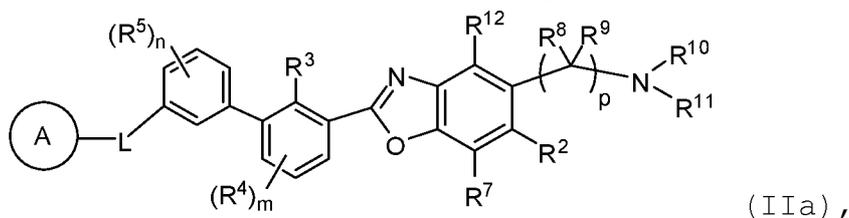
индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (II):



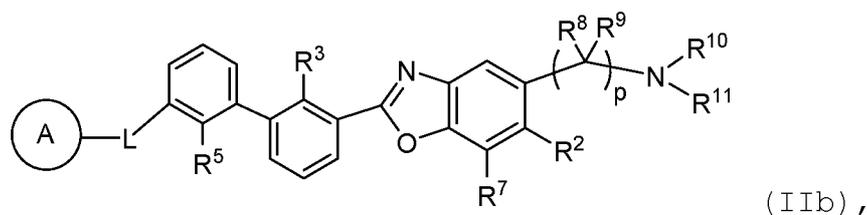
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIa):



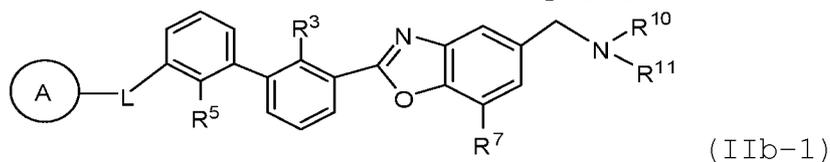
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIb):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIb-1):



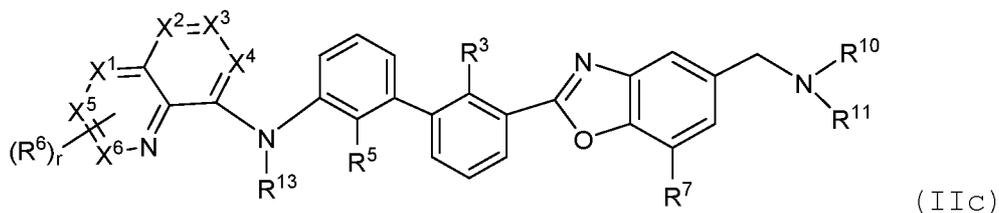
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил, или C₆₋₁₀ арил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3 заместителями R⁶; и

L представляет собой связь, -C(O)NH-, -NH-или -OCH₂-, где карбонильная группа в -C(O)NH-линкере или атом кислорода в -OCH₂-

линкере присоединены к кольцу А.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIc):

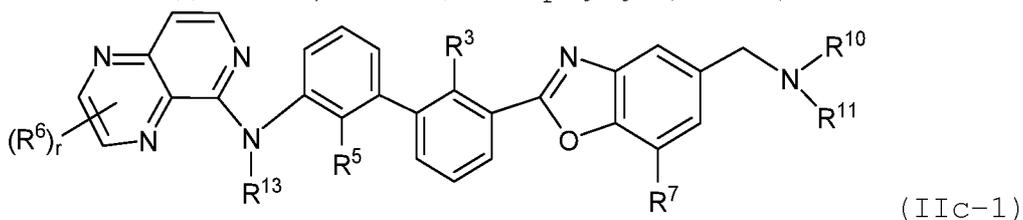


или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 каждый независимо представляет собой N или CH, при условии, что X^1 , X^5 и X^6 не являются одновременно N;

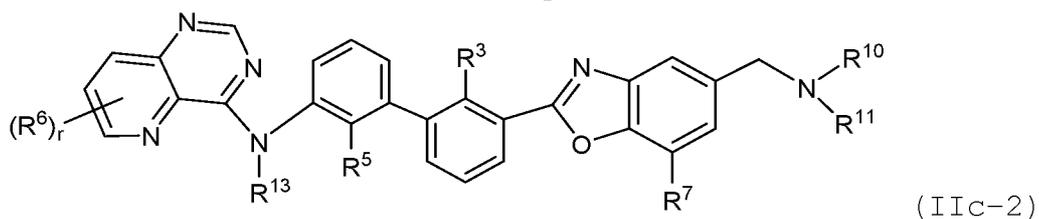
R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил; и нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIc-1):



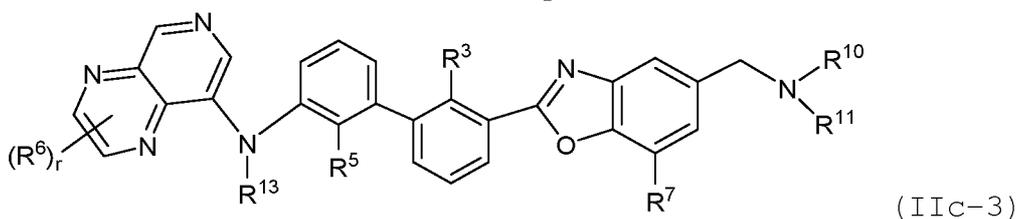
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIc-2):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

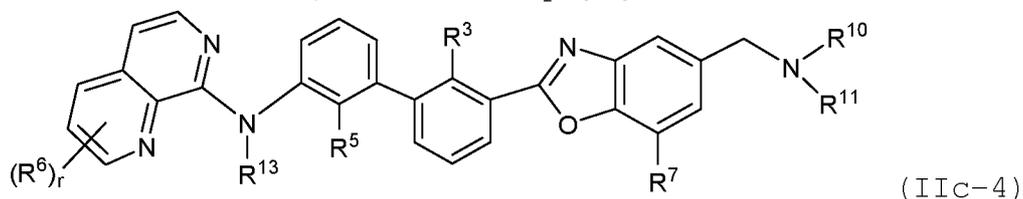
В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIc-3):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

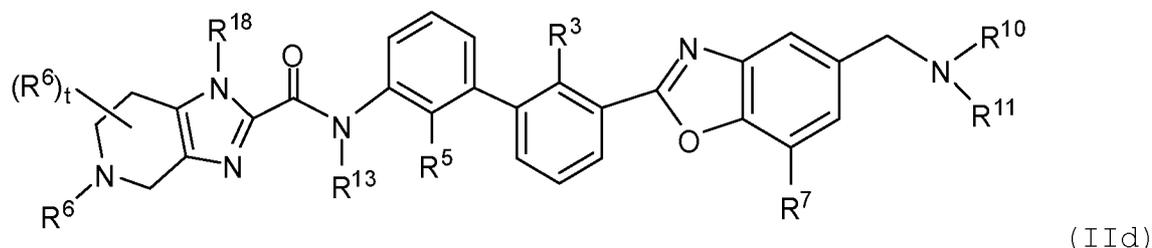
R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил; и индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIc-4):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IId):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

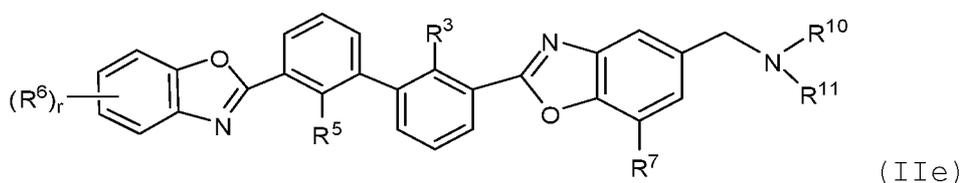
R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^{18} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} -арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^{18} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями R^b ; и

индекс t представляет собой целое число 0, 1 или 2.

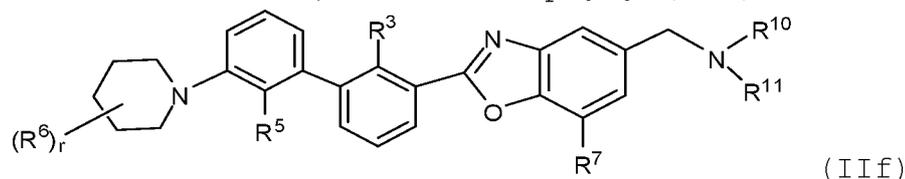
В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIe):



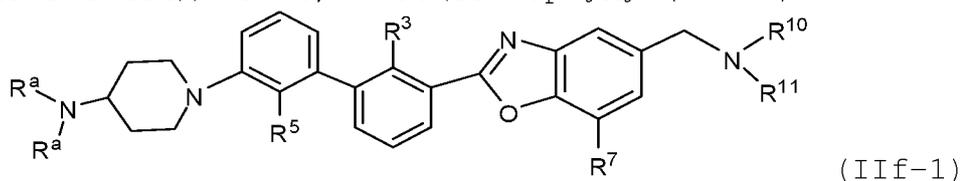
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIf):



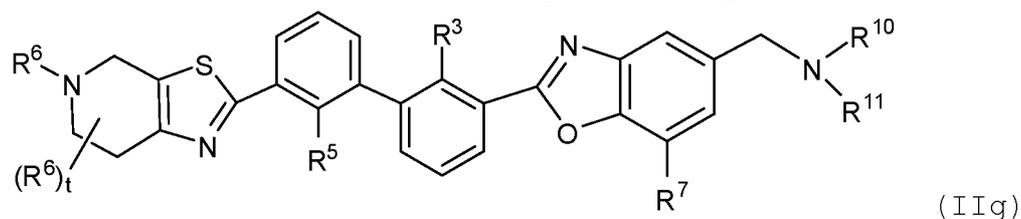
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIf-1):



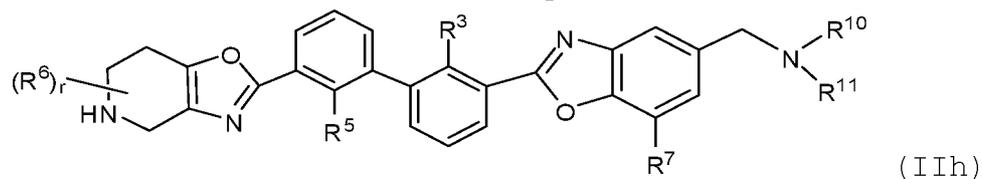
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIg):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс t представляет собой целое число 0, 1 или 2.

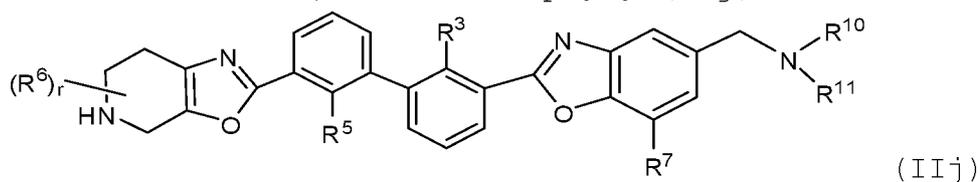
В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIh):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

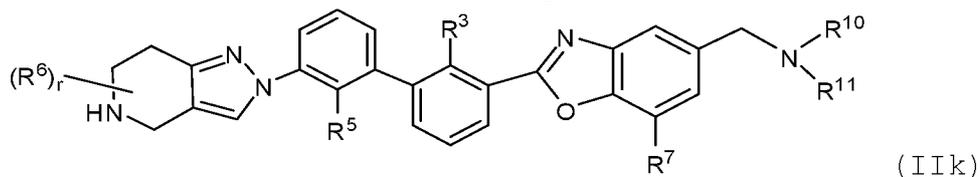
В некоторых вариантах реализации в данном документе

предложено соединение, имеющее Формулу (IIj):



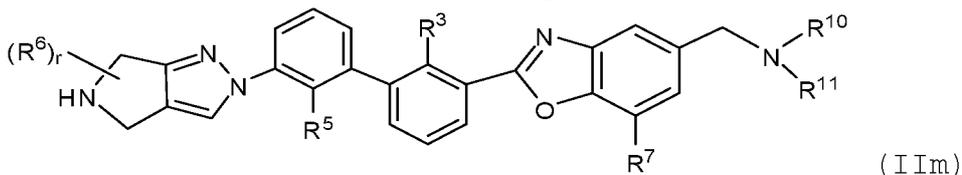
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIk):



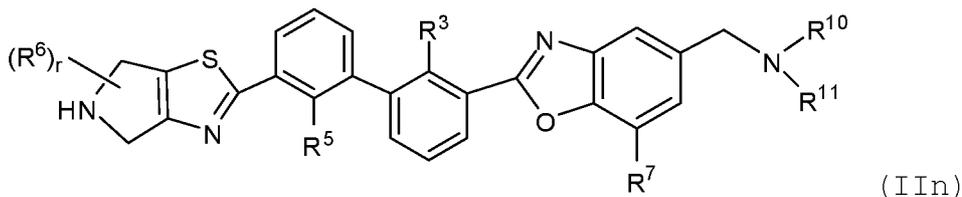
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIl):



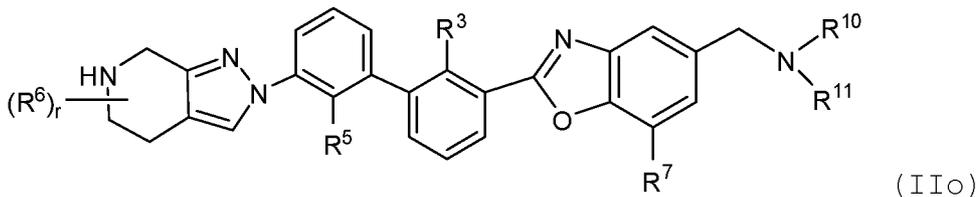
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIm):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

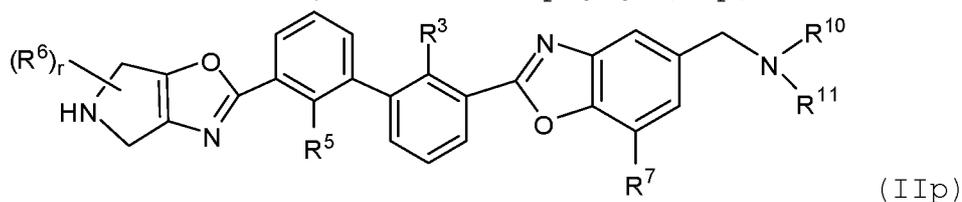
В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIo):



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер,

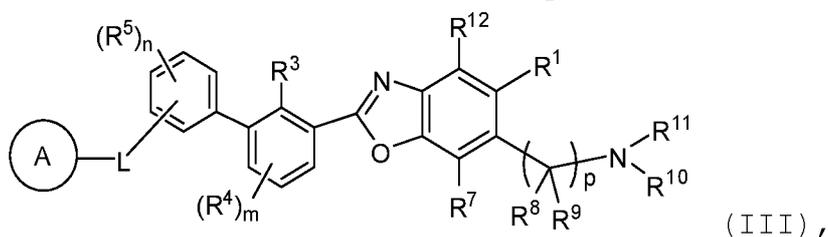
где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIp):



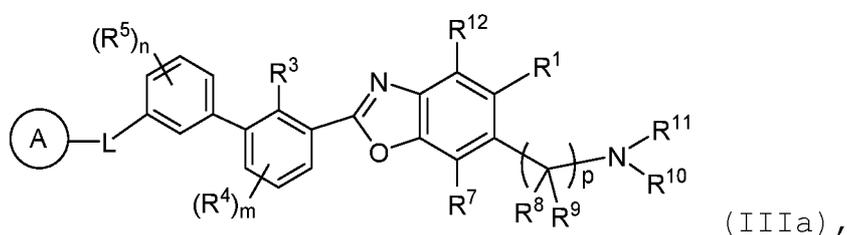
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (III):



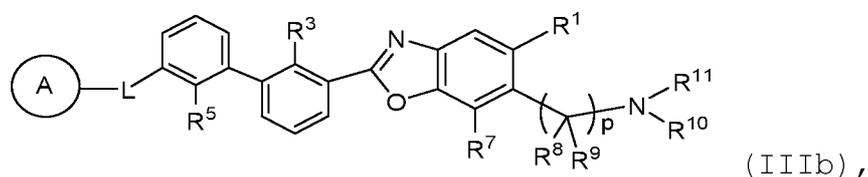
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIIa):



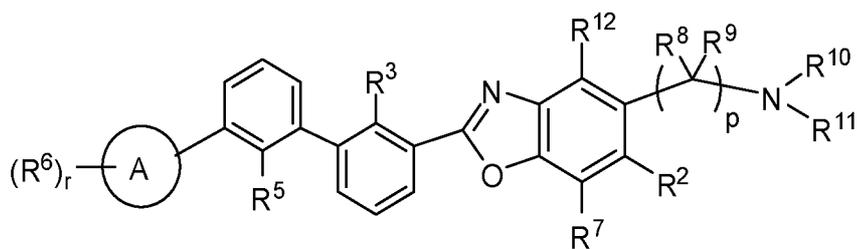
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение, имеющее Формулу (IIIb):



или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены соединения, имеющее Формулу (IV):

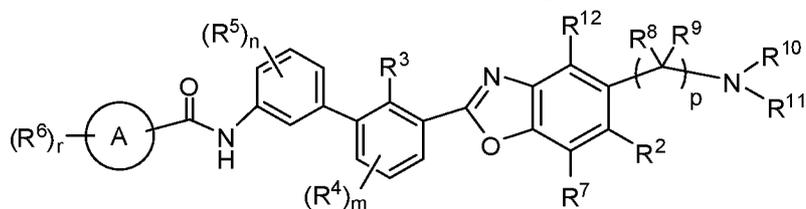


(IV),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где нижний индекс r представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5.

В одном варианте реализации кольцо A представляет собой пиридил, например, 2-пиридил. В некоторых вариантах реализации нижний индекс n равен 0, 1 или 2, и каждый R^5 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$. В некоторых случаях R^5 представляет собой галоген или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации нижний индекс m равен 0. В некоторых вариантах реализации нижний индекс r равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$. В одном варианте реализации R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации нижний индекс p равен 1, и R^8 и R^9 каждый представляют собой H. В одном варианте реализации R^{10} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^8 и R^{10} , взятые вместе, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^9 . В некоторых вариантах реализации R^{10} и R^{11} , взятые вместе, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями R^9 .

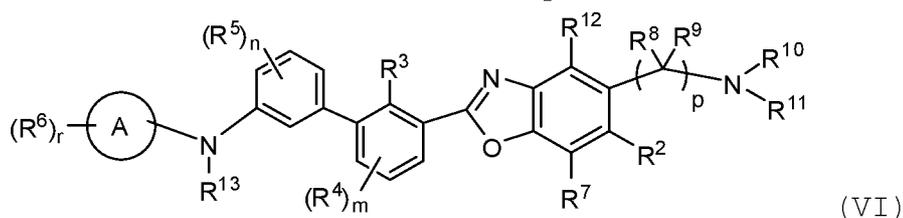
В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены соединения, имеющие Формулу (V):



(V)

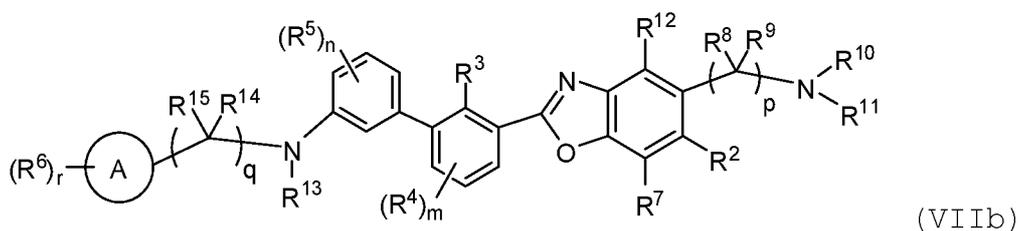
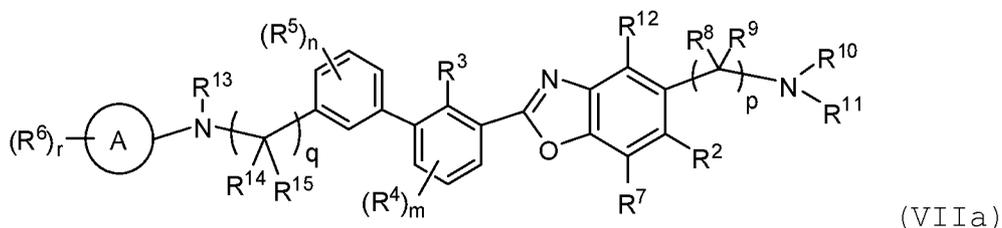
или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где нижний индекс r равен 1, 2, 3, 4 или 5, остальные переменные формулы (V) имеют значения, определенные в любом варианте реализации, раскрытом в данном документе. В некоторых вариантах реализации нижний индекс r равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены соединения, имеющие Формулу (VI):



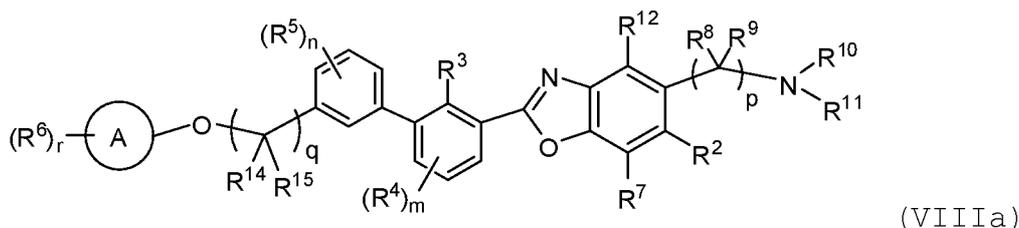
или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где нижний индекс r равен 1, 2, 3, 4 или 5, остальные переменные формулы (VI) имеют значения, определенные в любом варианте реализации, раскрытом в данном документе. В некоторых вариантах реализации нижний индекс r равен 1 или 2.

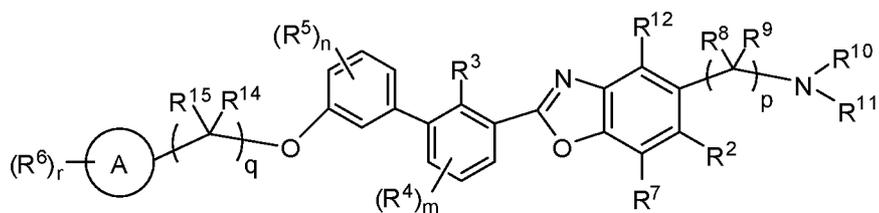
В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены соединения, имеющие Формулу (VIIa) или (VIIb):



или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где нижний индекс r равен 1, 2, 3, 4 или 5, остальные переменные Формул (VIIa) или (VIIb) имеют значения, определенные в любом варианте реализации, раскрытом в данном документе. В некоторых вариантах реализации нижний индекс r равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в данном документе представлены соединения, имеющие формулу (VIIIa) или (VIIIb):





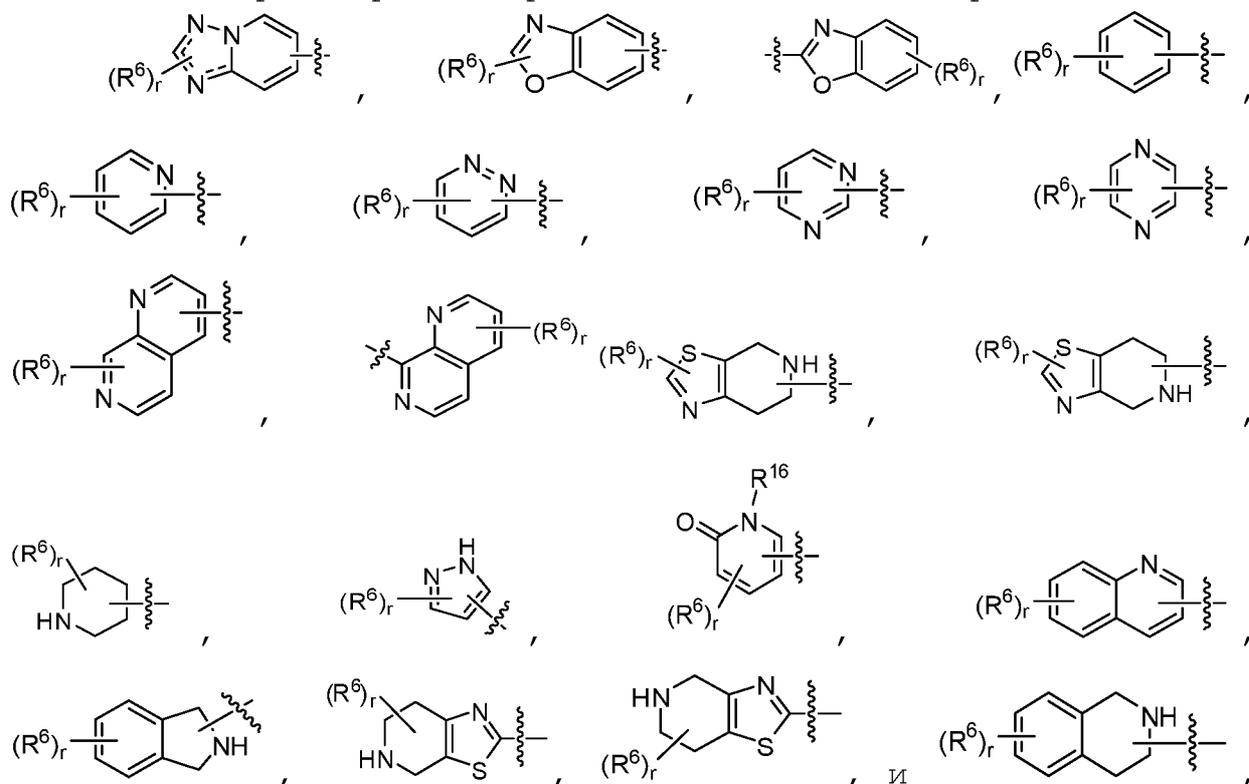
(VIIIb)

или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где нижний индекс r равен 1, 2, 3, 4 или 5, остальные переменные Формул (VIIIa) или (VIIIb) имеют значения, определенные в любом варианте реализации, раскрытом в данном документе. В некоторых вариантах реализации нижний индекс r равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, или C_{6-10} арил, где 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R^6 . В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, или 4-14-членный гетероциклоалкил, где 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R^6 . В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, где 5-14-членный гетероарил содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R^6 . В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, где 4-14-членный гетероциклоалкил содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно

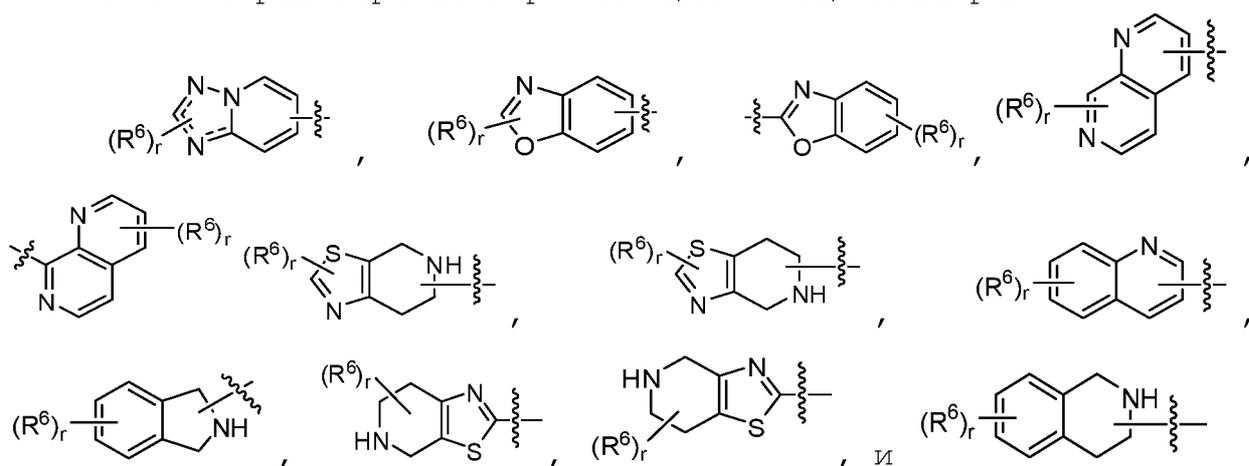
замещено 1, 2 или 3 заместителями R^6 . В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой C_{6-10} арил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями R^6 .

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:



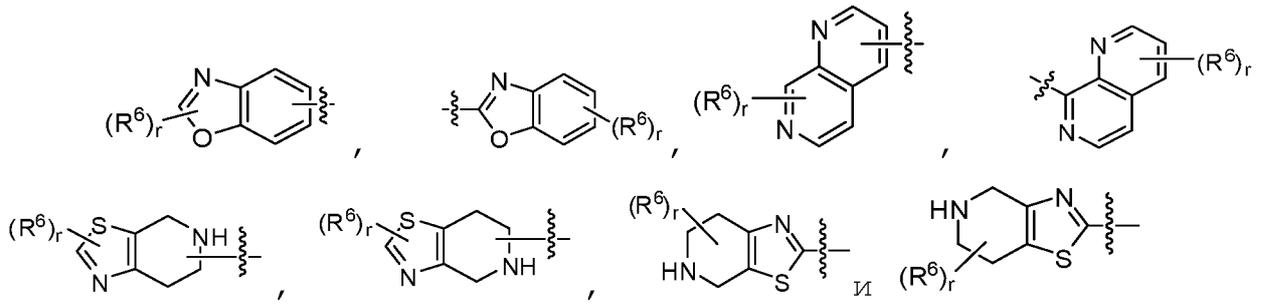
где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5; R^{16} представляет собой C_{1-6} алкил; и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:



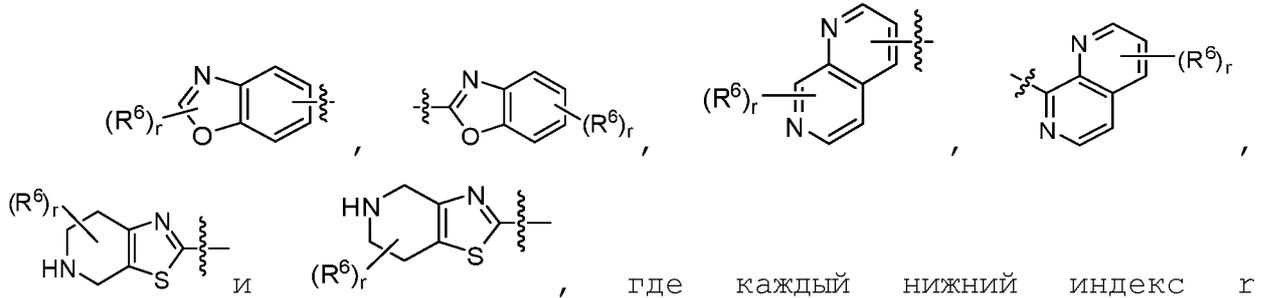
, где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5; и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:



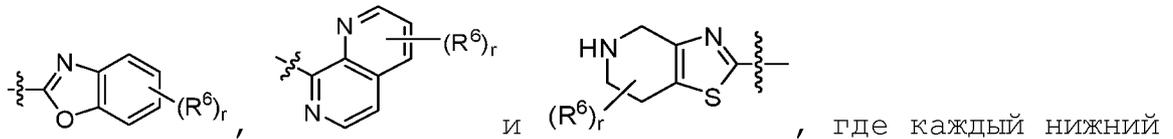
и где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5; и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:



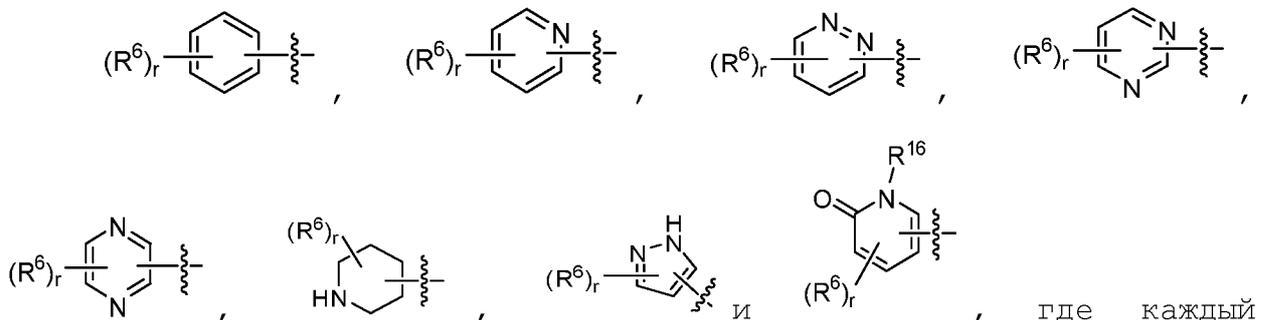
где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5; и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:



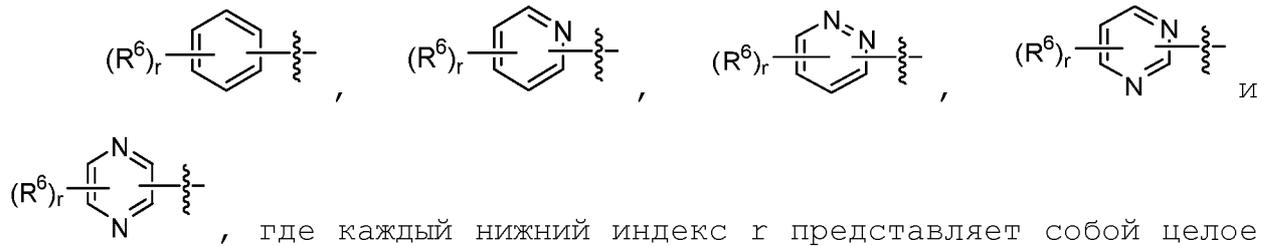
где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5; и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:

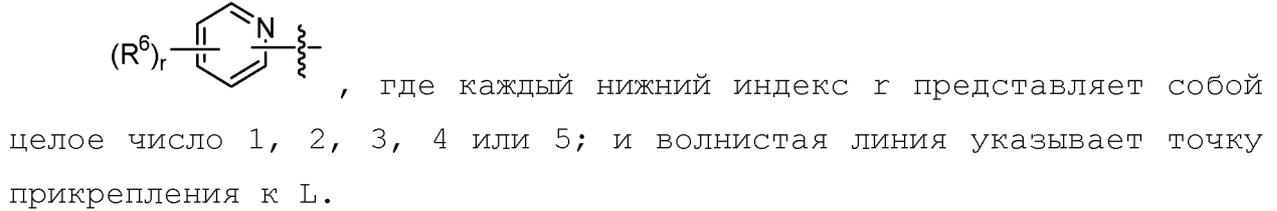


где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5; R^{16} представляет собой C_{1-6} алкил; и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

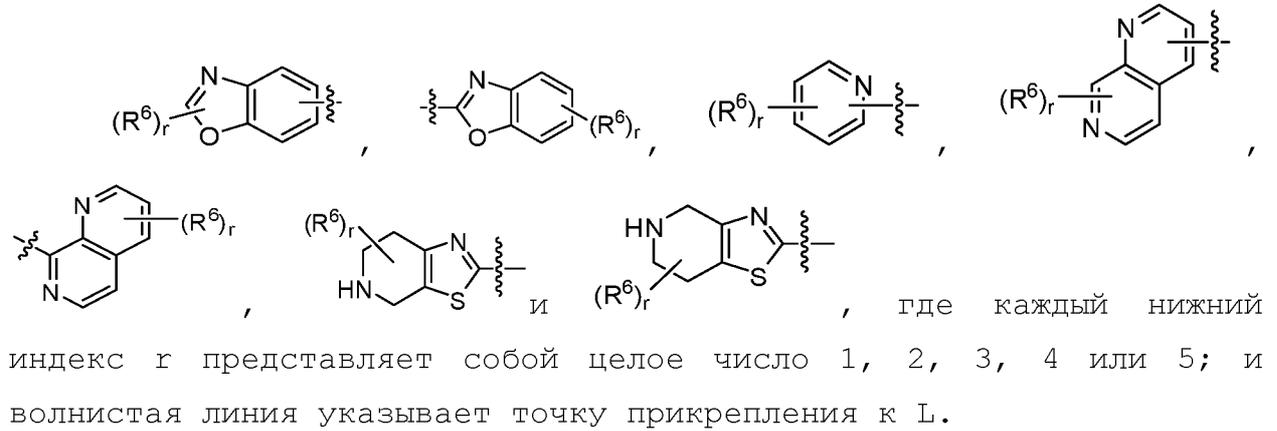
В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:



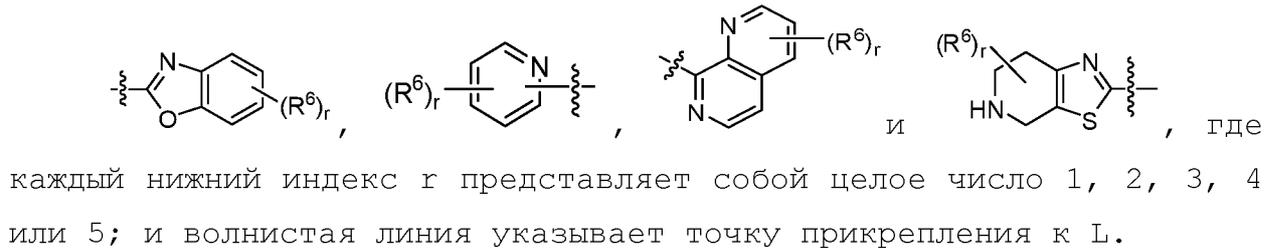
В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:



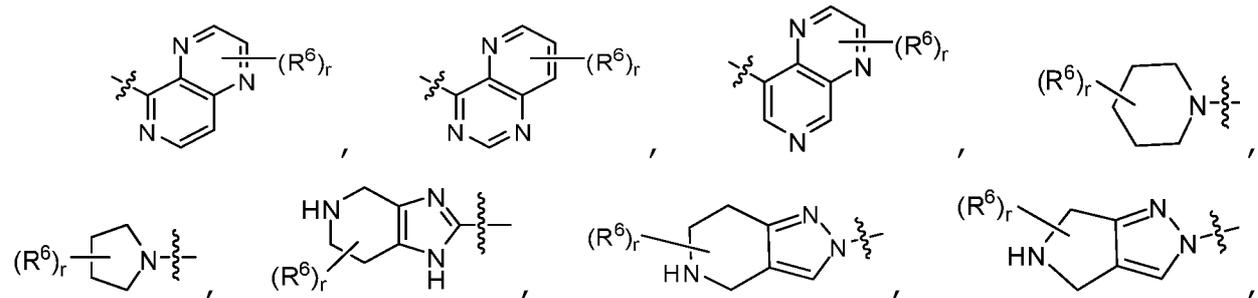
В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:

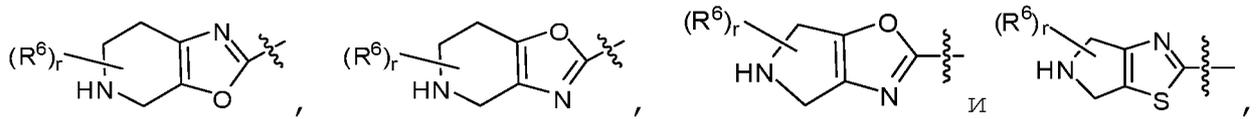


В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:



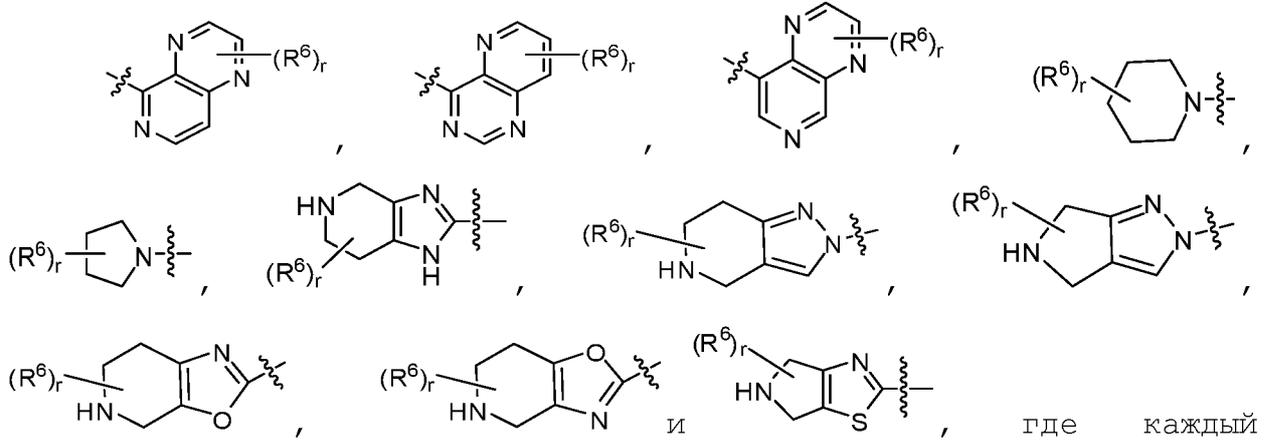
В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из:





где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5, и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

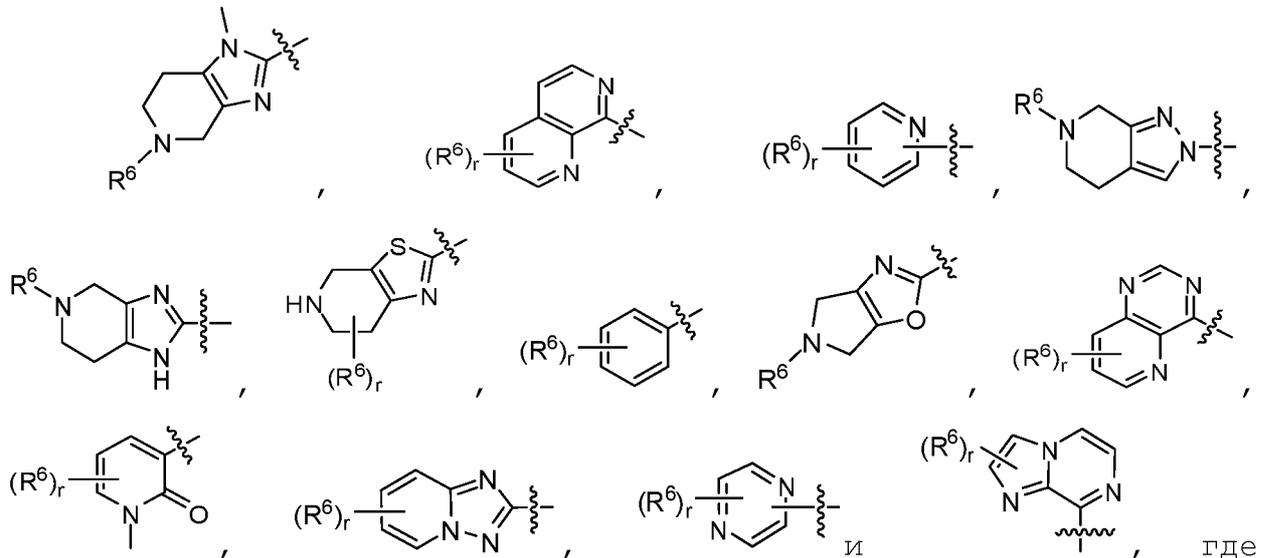
В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:



где каждый нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2, 3, 4 или 5, и волнистая линия указывает точку прикрепления к L.

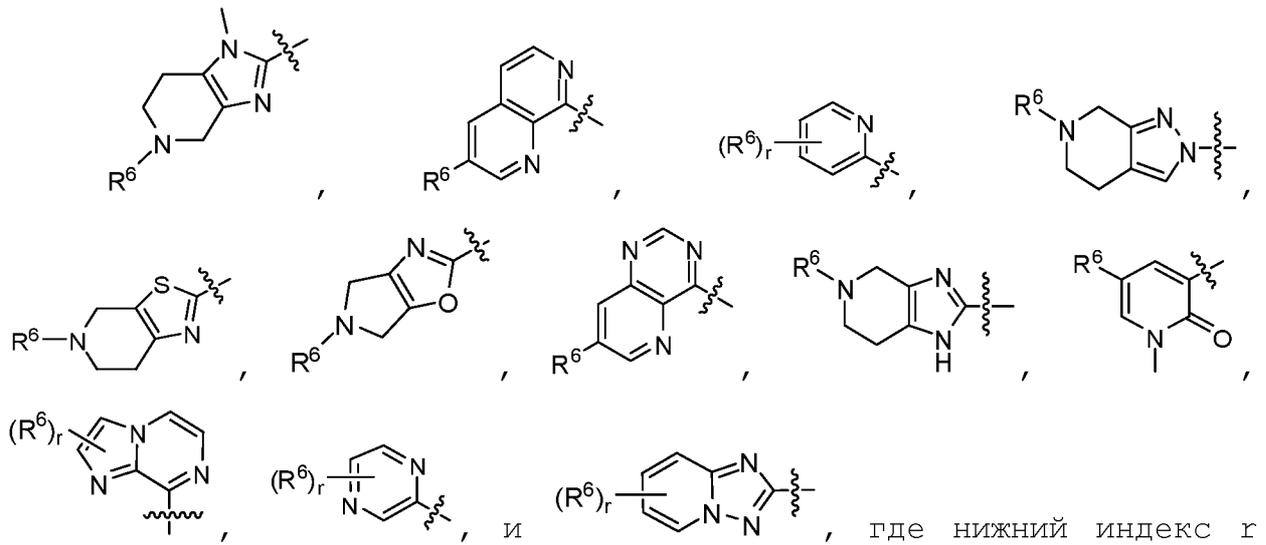
В некоторых вариантах реализации кольцо A представляет собой 2-пиридил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^6 .

В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:



где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации кольцо A выбрано из:



, где нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O , $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_qO-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, или $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, где нижний индекс q равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, $-(CR^{14}R^{15})_qO-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, или $-NR^{13}-$, где нижний индекс q равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, или $-NR^{13}-$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь, $-NH-$, $-CH=CH-$ или $-C(O)NH-$, где карбонильная группа в $-C(O)NH-$ линкере присоединена к кольцу A .

В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_qO-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_qNR^{13}-$ или $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, где нижний индекс q равен 1, 2 или 3. В некоторых случаях R^{14} и R^{15} , каждый независимо, представляют собой H или C_{1-4} алкил. В других случаях R^{14} и R^{15} , взятые вместе, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^q .

В некоторых вариантах реализации L представляет собой связь.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-NR^{13}-$. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-CH_2O-$ или $-OCH_2-$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой $\text{NR}^{13}\text{CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{NR}^{13}$. В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой -C(O)NH- . В некоторых вариантах реализации L представляет собой -NH- .

В некоторых вариантах реализации нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1. В некоторых вариантах реализации нижний индекс m равен 0.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген или OH. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{1-4} алкил или галоген. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации нижний индекс n равен 1, и R^5 представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил, галоген или CN. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил, CN или Cl. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой галоген, метил или CN.

В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой CN или галоген.

В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкоксигруппа R^{12} , каждый необязательно замещен фенилом, C_{3-6} циклоалкилом, 5-6-членным гетероарилом или 4-6-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или галоген. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, $\text{C}_2\text{-}$

C_6 алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a и NR^aC(O)OR^a, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах реализации R^6 и R^{17} , каждый независимо, выбраны из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкила-, C_{3-14} -циклоалкил- C_{1-4} -алкила-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a и NR^aC(O)OR^a, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} -алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} -алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах реализации R^6 и R^{17} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (4-14-членного гетероциклоалкила)- C_{1-4} алкила-, CN, OR^a и C(O)R^a, где C_{1-6} алкил, 4-14-членный гетероциклоалкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, 2-гидроксиэтил, 1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил, пирролидин-2-ил, 3-(диметиламино)пропаноил, 1-метилпирролидин-2-карбонил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил, 2-(изопропиламино)ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил, 2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил, 2-(азетидин-1-ил)ацетил, 2-

(этил (метил) амино) ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) ацетил, (S)-(1-метилпирролидин-2-ил) метаноил, 2-(3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетил, 2-((R)-3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетил, 2-((S)-3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетил, 2-(3-гидрокси)-3-метилазетидин-1-ил) ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) ацетил, 2-(азетидин-1-ил) ацетил, пирролидин-1-илметил, азетидин-1-илметил, 3-гидроксиазетидин-1-ил) метил, (R)-3-гидроксиазетидин-1-ил) метил, (S)-3-гидроксиазетидин-1-ил) метил, 2-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, 2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, 2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, 1-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этил, ((S)-2-гидроксипропил) амино) метил, ((R)-2-гидроксипропил) амино) метил, ((S)-2-гидроксипропил) амино) метил, (2-гидроксиэтил) амино) метил, (3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (R)-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (S)-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (R)-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (S)-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (2-гидроксиэтиламино) метил, (2-гидрокси)-2-метилпропиламино) метил, 2-(диметиламино) этаноил, 2-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (R)-2-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (S)-2-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, 2-(2-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (R)-2-(2-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (S)-2-(2-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, 2-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (S)-2-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (R)-2-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этаноил, (5-цианопиридин-3-ил) метокси, галоген или CN.

В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой 2-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этил, (R)-2-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этил, (S)-2-(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) этил, 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, (S)-(1-гидрокси-3-метилпирролидин-2-иламино) метил, (S)-(1-гидрокси-3-метилпирролидин-2-иламино) метил, (1-гидрокси-3-метилпирролидин-2-иламино) метил, (S)-(1-гидрокси-3-метилпирролидин-2-иламино) метил, (R)-(1-гидрокси-3-метилпирролидин-2-иламино) метил, (1-гидрокси-3-метилпирролидин-2-иламино) метил, (метиламино) метил, (1-гидрокси-2-метилпропан-2-иламино) метил, (1-гидроксициклопропил) метиламино) метил, (4-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (R)-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (S)-(3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, (3-карбоксихидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил, 2-(изопропил (метил) амино) ацетил,

2-(этил(метил)амино)ацетил, 2-((циклопропилметил)(метил)амино)ацетил, 2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил, 2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетил, 2-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)ацетил, 2-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)ацетил, 2-((-1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)ацетил, (4-борофенил)метил, 2-(метил(метил)амино)ацетил, 2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетил, 2-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетил, (4-карбокциклогексил)метил, *транс*-(4-карбокциклогексил)метил, *цис*-(4-карбокциклогексил)метил, (3-карбокцибицикло[1,1,1]пентан-1-ил)метил, 3-карбокци-3-метилциклобутил, 4-карбокцициклогептанил, 2-(4-карбокцициклогексан-1-ил)этил, (4-карбокцициклогексан-1-ил)метил, (4-карбокцибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил или (4-карбокци-4-метилциклогексил)метил.

В некоторых вариантах реализации R^7 Н представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена или $-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой Н, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN или галоген, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN или галогена. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой Н, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} галогеналкокси, где каждый из C_{1-4} -алкила и C_{1-4} -алкоксигруппы R^7 необязательно замещен CN. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой Н, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой Н, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена и OH. В некоторых вариантах реализации один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой Н, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 .

необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси и CN.

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой цианометокси.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой цианометокси.

В некоторых вариантах реализации нижний индекс p равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации нижний индекс p равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации нижний индекс p равен 1.

В некоторых вариантах реализации R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^8 и R^9 каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации R^{10} выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах реализации R^{10} выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой H.

В некоторых вариантах R^{11} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-SO_2R^g$ и $-SO_2NR^gR^g$, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{11} каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^f . В некоторых вариантах реализации R^{11} выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^f . В некоторых вариантах реализации R^{11} представляет собой 2-гидроксиэтил, 2-карбоксиэтил, [1-(гидроксиметил)циклопропил]метил, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метил или 2-(диметиламино)-2-оксоэтил.

В некоторых вариантах реализации $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой (2-гидроксиэтил)амино, (2-карбоксиэтил)амино, 2-карбокси-1-пиперидинил, 2-оксооксазолидин-3-ил, [1-(гидроксиметил)циклопропил]метиламино, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метиламино, 3-карбоксопирролидин-1-ил, (R)-3-

карбоксипирролидин-1-ил, (*S*)-3-карбоксипирролидин-1-ил, (*S*)-2-
 карбоксипирролидин-1-ил, (*R*)-2-карбоксипирролидин-1-ил, 2-
 карбоксипирролидин-1-ил, (1-карбоксиэтил) амино, (*R*)-(1-
 карбоксиэтил) амино, (*S*)-(1-карбоксиэтил) амино, 3-метил-3-
 карбоксипирролидин-1-ил, 4-карбоксипиперидин-1-ил, (*S*)-4-
 карбоксипиперидин-1-ил, (*R*)-4-карбоксипиперидин-1-ил, 3-
 карбоксиазетидин-1-ил, (*R*)-3-карбоксиазетидин-1-ил, (*S*)-3-
 карбоксиазетидин-1-ил, (2-гидроксиэтил) (метил) амино, [2-
 (диметиламино)-2-оксоэтил] амино, (*R*)-3-метил-3-
 карбоксипирролидин-1-ил, (*S*)-3-метил-3-карбоксипирролидин-1-ил,
 (1-карбоксиэтил) амино, (4-карбоксициклогексил) амино, 3-
 (метиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, (*R*)-3-
 (метиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, (*S*)-3-
 (метиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, 3-(2-
 гидроксиэтиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, (*R*)-3-(2-
 гидроксиэтиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, (*S*)-3-(2-
 гидроксиэтиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, 2-
 (метилкарбониламино) этиламино, 3-(2-
 гидроксиэтилкарбониламино) пирролидин-1-ил, (*R*)-3-(2-
 гидроксиэтилкарбониламино) пирролидин-1-ил, (*S*)-3-(2-
 гидроксиэтилкарбониламино) пирролидин-1-ил, (*R*)-3-
 гидроксипирролидин-1-ил, (*S*)-3-гидроксипирролидин-1-ил или 3-
 гидроксипирролидин-1-ил

В некоторых вариантах реализации $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой
 (2-гидроксиэтил) амино, (2-карбоксиэтил) амино, 2-карбокси-1-
 пиперидинил, 2-оксооксазолидин-3-ил, [1-
 (гидроксиметил) циклопропил] метиламино, [1-
 (гидроксиметил) циклобутил] метиламино, 3-карбоксипирролидин-1-ил,
 (*S*)-2-карбоксипирролидин-1-ил, (*S*)-3-метил-3-карбоксипирролидин-
 1-ил, 4-карбоксипиперидин-1-ил, 3-карбоксиазетидин-1-ил, (2-
 гидроксиэтил) (метил) амино, [2-(диметиламино)-2-оксоэтил] амино,
 (*R*)-3-метил-3-карбоксипирролидин-1-ил, (1-карбоксиэтил) амино,
 (4-карбоксициклогексил) амино, 3-(метиламинокарбонил) пирролидин-
 1-ил, 3-(2-гидроксиэтиламинокарбонил) пирролидин-1-ил, 2-
 (метилкарбониламино) этиламино, 3-(2-
 гидроксиэтилкарбониламино) пирролидин-1-ил или 3-
 гидроксипирролидин-1-ил.

В некоторых вариантах реализации $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой
 (2-гидроксиэтил) амино, (2-карбоксиэтил) амино, 2-карбокси-1-
 пиперидинил, 2-оксооксазолидин-3-ил, [1-

(гидроксиметил) циклопропил] метиламино, [1-
 (гидроксиметил) циклобутил] метиламино, 3-карбоксихирролидин-1-ил,
 (S)-2-карбоксихирролидин-1-ил, (S)-3-метил-3-карбоксихирролидин-
 1-ил, 4-карбоксихиперидин-1-ил, 3-карбоксиязетидин-1-ил, (2-
 гидроксипропил) (метил) амино или [2-(диметиламино)-2-
 оксоэтил] амино.

В некоторых вариантах реализации $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой
 (2-гидроксипропил) амино, (2-карбоксихиперидин) амино, 2-карбоксихиперидин-1-
 пиперидинил, 2-оксооксазолидин-3-ил, [1-
 (гидроксиметил) циклопропил] метиламино, [1-
 (гидроксиметил) циклобутил] метиламино или [2-(диметиламино)-2-
 оксоэтил] амино.

В некоторых вариантах реализации $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой
 5-карбоксихирролидин-2-азабцикло [2.2.1] гептан-2-ил, 4-карбоксихирролидин-2-
 азабцикло [2.1.1] гексан-2-ил, 6-карбоксихирролидин-2-азаспиро [3.3] гептан-2-
 ил, 3-карбоксихирролидин-3-метоксиметилпирролидин-1-ил, (R)-3-карбоксихирролидин-3-
 метоксиметилпирролидин-1-ил, (S)-3-карбоксихирролидин-3-
 метоксиметилпирролидин-1-ил, 4-карбоксихирролидин-2-
 азабцикло [2.1.1] гексан-2-ил, 3-метансульфамидопирролидин-1-ил,
 5-карбоксихирролидин-2-азабцикло [2.2.1] гептан-2-ил, 5-гидроксихирролидин-2-
 азабцикло [2.2.1] гептан-2-ил, пирролидин-1-ил, (1R, 3S)-3-
 карбоксихирролидин-1-иламино, (1R, 3R)-3-карбоксихирролидин-1-
 иламино, (1S, 3S)-3-карбоксихирролидин-1-иламино, (1S, 3R)-3-
 карбоксихирролидин-1-иламино, (1R, 2R)-2-карбоксихирролидин-1-
 иламино, (1S, 2S)-2-карбоксихирролидин-1-иламино, (1R, 2S)-2-
 карбоксихирролидин-1-иламино, (1S, 2R)-2-карбоксихирролидин-1-
 иламино, *транс*-3-карбоксихирролидин-1-иламино, *цис*-3-
 карбоксихирролидин-1-иламино, *транс*-4-
 (карбоксихирролидин) циклогексан-1-иламино, *цис*-4-
 (карбоксихирролидин) циклогексан-1-иламино, 4-
 карбоксихирролидин-2-азабцикло [2.2.1] гептан-1-иламино, (R)-2-
 гидроксипропиламино, (S)-2-гидроксипропиламино, (R)-3-
 гидроксипропан-2-иламино или (S)-3-гидроксипропан-2-иламино.

В некоторых вариантах реализации R^{14} и R^{15} каждый независимо
 выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-$
 NHC_{1-4} алкила, $-N(C_{1-4} алкил)_2$, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4}
 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^{14} и R^{15} каждый
 независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$ и C_{1-4} алкила. В
 некоторых вариантах реализации R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран
 из H и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах реализации R^{14} и R^{15}

представляют собой Н.

В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо, выбран из Н, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 5-14 членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d . В некоторых вариантах реализации каждый R^a независимо, выбран из Н, C_{1-6} алкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d .

В некоторых вариантах реализации каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , OR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$ и $NR^eC(O)OR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f . В некоторых вариантах реализации каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкила-, CN, NH_2 , OR^e , $C(O)OR^e$, NHR^e и NR^eR^e , где C_{1-6} алкил, 4-14-членный гетероциклоалкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} -алкил- R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f .

В некоторых вариантах реализации каждый R^e независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. В некоторых вариантах реализации каждый R^e независимо выбран из Н и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах реализации каждый заместитель R_b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CN, OH, NH_2 ,

OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$ и $NR^cC(O)OR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d . В некоторых вариантах реализации каждый заместитель R_b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, OH , NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c и NR^cR^c ; где C_{1-6} алкил, R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d . В некоторых вариантах реализации каждый заместитель R_b независимо выбран из C_{1-6} алкила, OH , NH_2 , OR^c , $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c и NR^cR^c ; где C_{1-6} алкил, R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d .

В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^c каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f . В некоторых вариантах реализации каждый R^c независимо выбран из H , C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^c каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^f .

В некоторых вариантах реализации каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN , OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, NHR^g , NR^gR^g и $NR^gC(O)R^g$. В некоторых вариантах реализации каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, OR^g , $C(O)OR^g$ и $NR^gC(O)R^g$. В некоторых вариантах реализации каждый R^g независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила. В некоторых вариантах реализации каждый R^g независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах реализации нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1. В некоторых вариантах реализации нижний индекс m представляет собой целое число 0.

В некоторых вариантах реализации нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации нижний индекс n представляет собой целое число 0 или

1. В некоторых вариантах реализации нижний индекс n представляет собой целое число 0. В некоторых вариантах реализации нижний индекс n представляет собой целое число 1.

В некоторых вариантах реализации каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1 или 2. В некоторых вариантах реализации каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1. В некоторых вариантах реализации каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 2.

В некоторых вариантах реализации нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации нижний индекс s представляет собой целое число 1 или 2. В некоторых вариантах реализации нижний индекс s представляет собой целое число 1. В некоторых вариантах реализации нижний индекс s представляет собой целое число 2.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5–10–членный гетероарил или 4–11–членный гетероциклоалкил, где каждый из 5–10–членного гетероарила и 4–11–членного гетероциклоалкила содержит 1–4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13-}$, $-NR^{13}C(O)-$, O или $-NR^{13-}$;

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил и $-N(C_{1-4} алкил)_2$;

R^3 представляет собой метил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4}

галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CN, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NHR^a , NR^aR^a и $NR^aC(O)R^a$; где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^6 каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^b ;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$ и $-C(O)NR^gR^g$, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{10} или R^{11} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h ;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, где 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^h ;

R^{12} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена или OH;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^a каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2 , OR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, NHR^e , NR^eR^e и $NR^eC(O)R^e$;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси,

5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил-R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила, где C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^c каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, CN, OR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, NHR^g, NR^gR^g и NR^gC(O)R^g;

каждый R^g независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

каждый R^h независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, CN, ORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ и NRⁱC(O)Rⁱ;

каждый Rⁱ независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₄ алкенила и C₂₋₄ алкинила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1 или 2;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

и

индекс p представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклоалкил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1 или 2 заместителями R⁶;

L представляет собой связь, -C(O)NR¹³-, -NR¹³C(O)-, или -NR¹³-;

один из R¹ и R² представляет собой -(CR⁸R⁹)_p-NR¹⁰R¹¹, и другой представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси R¹ или R² необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкокси, CN, галогена, OH и NH₂;

R^3 представляет собой метил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и OR^a , где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^6 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^b ;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH и C_{1-4} алкила;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{10} или R^{11} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, где 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^h ;

R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^a независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN и $C(O)OR^e$;

каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} -алкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OH, NH_2 , NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; где C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$ и $C(O)OR^g$;

каждый R^g независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

алкинила, галогена, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$ и $C(O)OR^i$;

каждый R^i независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1;

нижний индекс n представляет собой целое число 0 или 1; и

нижний индекс p представляет собой целое число 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклоалкил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13-}$, $-NR^{13}C(O)-$, O или $-NR^{13-}$;

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH, где C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил и $-N(C_{1-4} алкил)_2$;

R^3 представляет собой метил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CN, OR^a , $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, NHR^a , NR^aR^a и $NR^aC(O)R^a$; где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-10} циклоалкил R^6 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^b ;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} алкил)_2$, C_{1-4}

галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$ и $-C(O)NR^gR^g$, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{10} или R^{11} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, где 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^h ;

R^{12} представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена или OH;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-10} циклоалкил R^a каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2 , OR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, NHR^e , NR^eR^e и $NR^eC(O)R^e$, где C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, CN, OH, NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; где C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^c каждый необязательно замещен 1, 2 или 3

заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, NHR^g , NR^gR^g и $NR^gC(O)R^g$;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, NHR^i , NR^iR^i и $NR^iC(O)R^i$;

каждый R^i независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1 или 2;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

и

индекс p представляет собой целое число 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклоалкил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1 или 2 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, или $-NR^{13}-$;

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, CN, галогена, OH и NH_2 ;

R^3 представляет собой метил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^a , NHR^a , NR^aR^a и C_{3-10} циклоалкила,

где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-10} циклоалкил R^6 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^b ;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH и C_{1-4} алкила;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{10} или R^{11} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, где 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^h ;

R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^e , и $C(O)OR^e$, где C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OH, NH_2 , NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; где C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$ и $C(O)OR^g$;

каждый R^g независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$ и $C(O)OR^i$;

каждый R^i независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1;

нижний индекс n представляет собой целое число 0 или 1; и

нижний индекс p представляет собой целое число 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено соединение Формулы (I) или (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил, или C_{6-10} арил, где каждый из 5-10-членного гетероарила и 4-11-членного гетероциклоалкила содержит 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3 заместителями R^6 ;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, или $-NR^{13}-$;

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, и другой представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси R^1 или R^2 необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, CN, галогена, OH и NH_2 ;

R^3 представляет собой метил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^a , NHR^a , NR^aR^a , C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил-, CN, OR^a и $C(O)R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил R^6 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^b ;

каждый R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH и C_{1-4} алкила;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбраны из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{10} или R^{11} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

или R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют 4-, 5-, 6-или 7-членный гетероциклоалкил, где 4-, 5-, 6-, или 7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^h ;

R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^a независимо, выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкила-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила-, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} -алкил-и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^e , $C(O)OR^e$, NHR^e и NR^eR^e , где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-14-членный гетероциклоалкил R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} -алкила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OH, OR^c , $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NH_2 , NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; где C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^d ;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f ;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$ и $NR^gC(O)R^g$;

каждый R^g независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$ и $C(O)OR^i$;

каждый R^i независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1;

нижний индекс n представляет собой целое число 0 или 1; и

нижний индекс p представляет собой целое число 1 или 2.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предоставлены в

комбинации в одном варианте реализации (хотя варианты реализации предназначены для объединения, как если бы они были написаны в форме множественной зависимости). И наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предусмотрены отдельно или в любой подходящей субкомбинации. Таким образом, предполагается, что признаки, описанные в качестве вариантов реализации соединений формулы (I), могут быть объединены в любой подходящей комбинации.

В различных местах в данном документе определенные признаки соединений раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, подразумевается, что такое раскрытие включает в себя каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» специально предназначен для индивидуального раскрытия (без ограничения) метила, этила, C₃ алкила, C₄ алкила, C₅ алкила и C₆ алкила.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах данного документа могут быть описаны переменные, определяющие двухвалентные связывающие группы. В частности, предполагается, что каждый связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную форму связывающего заместителя. Например, $-NR(CR'R'')$ _n включает в себя как $-NR(CR'R'')$ _n-, так и $-(CR'R'')$ _nNR-и предназначен для раскрытия каждой из форм в отдельности. Если структура требует линкер, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, понимаются как линкеры. Например, если для структуры требуется линкер и определение группы Маркуша для этой переменной перечислены как «алкил» или «арил», то следует понимать, что «алкил» или «арил» представляет собой линкерную алкиленовую группу или ариленовую группу соответственно.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально заменяет водород в качестве «заместителя»,

присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, например моно-, ди-, три-, тетра-или пентазамещению, где такое замещение допускается. Заместители выбираются независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение у данного атома приводит к химически стабильной молекуле. Фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, например оксо, может заменить два атома водорода.

Термин «C_{n-m}» обозначает диапазон, который включает в себя конечные точки, где *n* и *m* являются целыми числами и указывают число атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁₋₆ и тому подобное.

Термин «алкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Термин «C_{n-m} алкил» относится к алкильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной C-H-связью, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и тому подобное.

Термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной C-H связью, замещенной точкой присоединения алкенильной группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкенильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкенильная группа содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают,

но не ограничиваются ими, *этинил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, втор-бутенил* и тому подобное.

Термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной С-Н-связью, замененной точкой присоединения алкильной группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкинильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, *этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил* и тому подобное. В некоторых вариантах реализации алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Термин «алкилен», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к двухвалентной алкильной связывающей группе. Алкиленовая группа формально соответствует алкану с двумя С-Н связями, замещенными точками присоединения алкиленовой группы к остатку соединения. Термин «C_{n-m} алкилен» относится к алкиленовой группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, *этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, 2-метилпропан-1,3-диил* и тому подобное.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет значения, определенные выше. Термин «C_{n-m} алкокси» относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают *метокси, этокси, пропокси* (например, *н-пропокси* и *изопропокси*), *трет-бутокси* и тому подобное. В некоторых вариантах реализации алкильная группа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин «амино» относится к группе формулы -NH₂.

Термин «карбамил» относится к группе формулы -C(O)NH₂.

Термин «карбонил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к -C(=O)-группе, которая также может быть записана как C(O).

Термин «циано» или «нитрил» относится к группе формулы -C≡N, которая также может быть записана как -CN.

Термин «галоген», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к фтору, хлору, бромю и йоду. В некоторых вариантах реализации «галоген» относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации галогенгруппы представляют собой F.

Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена. Термин «C_{n-m} галогеналкил» относится к C_{n-m} алкильной группе, содержащей от n до m атомов углерода и от по меньшей мере одного до {2(n to m)+1} атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации атомами галогена являются атомы фтора. В некоторых вариантах реализации галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и тому подобное. В некоторых вариантах реализации галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-галогеналкил, где галогеналкильная группа имеет значения, определенные выше. Термин «C_{n-m} галогеналкокси» относится к галогеналкоксигруппе, галогеналкильная группа которой содержит от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и тому подобное. В некоторых вариантах реализации галогеналкоксигруппа содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин «оксо» относится к атому кислорода в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединенного к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N-оксидную группу. В некоторых вариантах реализации гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=O) заместителями.

Термин «сульфидо» относится к атому серы в качестве двухвалентного заместителя, образующего тиокарбонильную группу (C=S) при присоединении к углероду.

Термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу, имеющему одно или более полиненасыщенных колец, имеющих ароматический характер (то есть имеющих (4n+2) делокализованных π (pi) электронов, где n является целым

числом).

Термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, содержащей 2 конденсированных кольца). Термин «C_{n-m} арил» относится к арильной группе, содержащей от n до m кольцевых атомов углерода. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил, инданил, инденил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации арильные группы содержат от 6 до около 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильные группы содержат 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильные группы содержат 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собой нафтил.

Используемый в данном документе термин «гетероатом» включает бор, фосфор, серу, кислород и азот.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, содержащему по меньшей мере один член гетероатомного кольца, выбранный из бора, фосфора, серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах реализации гетероарильное кольцо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации любой образующий кольцо N в гетероарильной части может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 5–14 атомов кольца, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена гетероатомного кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 5–14 или 5–10 кольцевых атомов, включая атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит 5–6 атомов кольца и 1 или 2 члена гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В других вариантах реализации гетероарил представляет собой восьмичленное, девятичленное или десятичленное конденсированное бициклическое

гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил (пиридил), пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, хинолинил, изохинолинил, в нафтиридинил (в том числе 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- и 2,6-нафтиридин), индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил и тому подобное.

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, содержащую пять кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Типичные пятичленные кольцевые гетероарилы включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, содержащую шесть кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Типичными шестичленными кольцевыми гетероарилами являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Термин «C_{n-m} циклоалкил» относится к циклоалкилу, который содержит от n до m атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут включать моно-или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 циклообразующих атомов углерода (C₃₋₁₄). В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа содержит от 3 до 14 членов, от 3 до 10 членов, от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 членов кольца. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой C₃₋

6 моноциклическую циклоалкильную группу. Кольцевые атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В определение циклоалкила также включены фрагменты, в которых одно или более ароматических колец конденсированы (то есть имеют общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например бензо или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и т.д. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовых групп в качестве части кольцевой структуры, которая содержит по меньшей мере один член гетероатомного кольца независимо выбранный из бора, азота, серы, кислорода и фосфора, и который содержит 4–14 кольцевых членов, 4–10 кольцевых членов, 4–7 кольцевых членов или 4–6 кольцевых членов. В термин «гетероциклоалкил» включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические или полициклические (например, имеющие два или три конденсированных или мостиковых кольца) кольцевые системы или спироциклы. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Кольцевые атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы или другой окисленной связи (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, N-оксид и

т.д.) или атом азота может быть кватернизован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, в которых одно или более ароматических колец конденсированы (т.е. имеют общую связь с) с гетероциклоалкильным кольцом, например, бензо или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, азепанил, дигидробензофуранил, дигидрофуранил, дигидропиранил, морфолино, 3-окса-9-азаспиро [5, 5]ундеканил, 1-окса-8-азаспиро [4, 5]деканил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, пиранил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолинил, тропанил, 4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с]пиридинил и тиоморфолино.

В определенных местах определения или варианты реализации относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т. д.). Если не указано иное, данные кольца могут быть присоединены к любому кольцевому элементу при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено в 3-положении.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, включены в объем данного изобретения, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области, например, путем разделения рацемических смесей или стереоселективного синтеза. Многие

геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобное также могут присутствовать в описанных в данном документе соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. *Цис*-и *транс*-геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделительными агентами для способов фракционной рекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как формы D и L винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфокислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также может быть осуществлено путем элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделительным агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению имеют (R) -конфигурацию. В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению имеют (S) -конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (R) или (S), если не указано иное.

Соединения по изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате замены одинарной связи смежной двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры,

которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон – енол, пары амид – имидная кислота, пары лактам – лактим, пары енамин – имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1*H*- и 3*H*-имидазол, 1*H*-, 2*H*- и 4*H*-1,2,4-триазол, 1*H*- и 2*H*-изоиндол и 1*H*- и 2*H*-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически связаны в одну форму путем соответствующего замещения.

Соединения по изобретению также могут включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по изобретению могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах соединение включает, по меньшей мере, один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах соединение содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники.

Используемый в данном документе термин «соединение» означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Термин также предназначен для обозначения соединений по изобретению независимо от того, как они получены, например, синтетически, посредством биологического процесса (например, метаболизма или превращения ферментом) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть скомбинированы с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть изолированы. Находясь в твердом состоянии, соединения, описанные в данном документе, и их соли могут встречаться в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут быть в любой форме твердого состояния, такой как полиморф или сольват, поэтому, если не указано иное, ссылка в описании на соединения и их соли должна пониматься как

охватывающая любую форму соединения в твердом состоянии.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению или их соли, по существу, изолированы. «По существу изолированный» означает, что соединение по меньшей мере частично или, по существу, отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, или по меньшей мере около 99% масс. соединений по изобретению или их соли.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», используемые в данном документе, понятны в данной области техники и в целом относятся к температуре, например температуре реакции, которая примерно равна температуре помещения, в котором проводится реакция, например, от около 20 °C до около 30 °C.

Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы

из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм данных соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66(1), 1-19 and in Stahl et al., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, включают N-оксидные формы.

II. Синтез

Соединения по изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза, таких как те, что приведены на схемах ниже.

Реакции получения соединений по изобретению можно проводить в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции специалист в данной области техники может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений по изобретению может включать постановку защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Необходимость постановки защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, например, в Kocienski,

Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Реакции могут контролироваться в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта может контролироваться с помощью спектроскопических способов, таких как ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, видимая в УФ-диапазоне), масс-спектрометрия или хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

На приведенных ниже схемах представлены общие рекомендации относительно получения соединений по изобретению. Специалист в данной области техники поймет, что способы получения, представленные на схемах, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний по органической химии для получения различных соединений по изобретению.

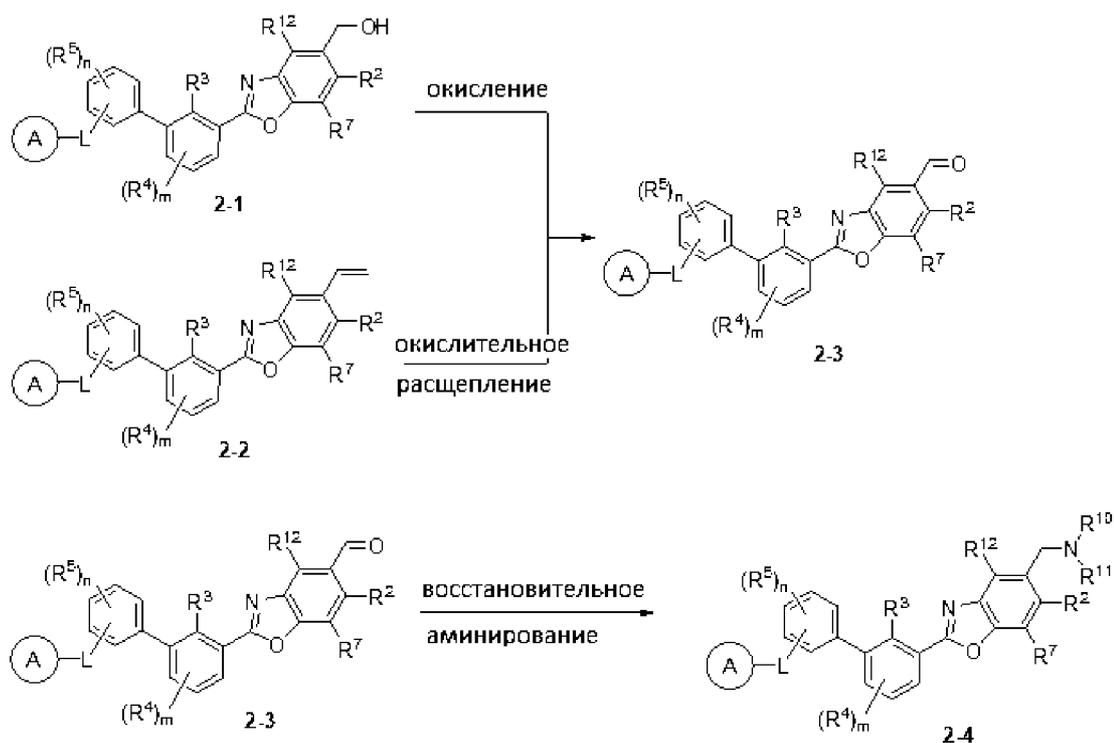
Соединения формулы (I) могут быть получены, например, с использованием способа, как показано на схемах 1-4.

Схема 1



Соединения формулы 1-3 могут быть получены согласно **Схеме 1**. Арилбромиды 1-1 могут реагировать с боронатами 1-2 в стандартных условиях сочетания по Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) с образованием бензо[d]оксазол-2-ил замещенных биарильных соединений 1-3.

Схема 2



Бензо[d]оксазол-2-ил замещенные биарильные соединения Формулы 2-3 могут быть получены в соответствии со **Схемой 2**, исходя из соединений формулы 2-1 или 2-2, которые могут быть получены в соответствии с методиками, описанными на Схеме 1. Вкратце, бензиловые спирты 2-1 могут быть преобразованы в соответствующие альдегиды 2-3 путем окисления (например, периодидан Десс-Мартина в качестве окислителя). Винильная группа в соединениях 2-2 может окислительно расщепляться NaIO_4 в присутствии каталитического количества OsO_4 или его эквивалентов с образованием альдегидов 2-3. Затем альдегиды 2-3 реагируют с аминами формулы $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ в стандартных условиях восстановительного аминирования (например, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборогидрид натрия в качестве восстанавливающих реагентов) с образованием соединений формулы 2-4.

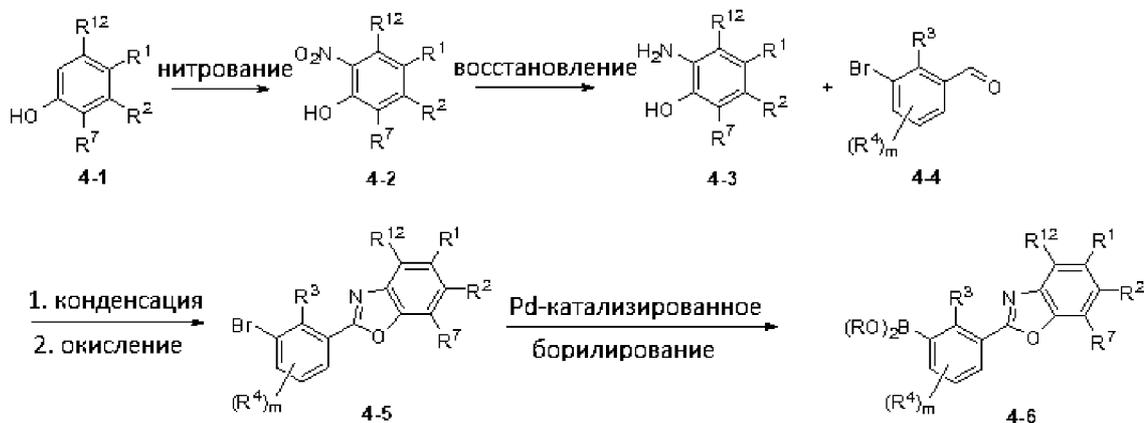
Схема 3



Бензо[d]оксазол-2-ил замещенные биарильные соединения Формулы 3-2 могут быть получены согласно Схеме 3, исходя из

альдегидов формулы 3-1. Вкратце, альдегиды 3-1 реагируют с аминами формулы HNR^cR^c в стандартных условиях восстановительного аминирования (например, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборогидрид натрия в качестве восстанавливающих реагентов) с образованием соединений формулы 3-2.

Схема 4



Бензо[d]оксазол-2-ил замещенные арилборонаты Формулы 4-6 могут быть получены согласно Схеме 4, исходя из фенолов формулы 4-1. Вкратце, Фенолы 4-1 можно нитрировать до нитросоединений 4-2 при стандартных условиях нитрования (например, азотная кислота в качестве нитрующего реагента в присутствии уксусной кислоты). Нитросоединения восстанавливаются до анилинов 4-3 либо посредством гидрирования, катализируемого Pd/C, либо железным порошком в уксусной кислоте. Анилины 4-3 конденсируются с альдегидами 4-4 в абсолютном этаноле с образованием промежуточных дигидробензо[d]оксазолов, которые могут окисляться дихлордицианохиноном с образованием бензо[d]оксазолов 4-5. Бромогруппу бензо[d]оксазолов 4-5 можно превратить в сложные эфиры бороновой кислоты 4-6 в стандартных условиях [например, в присутствии бис(пинаколато)диборона и палладиевого катализатора, такого как тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0), ацетат палладия (II)].

III. Применение Соединений

Соединения по данному изобретению могут ингибировать активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 и, таким образом, полезны при лечении заболеваний и расстройств, связанных с активностью PD-1, и заболеваний и расстройств, связанных с PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80). В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению или их фармацевтически

приемлемые соли или стереоизомеры полезны для терапевтического введения для усиления, стимуляции и/или повышения иммунитета при раке, хронической инфекции или сепсисе, включая усиление ответа на вакцинацию. В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способ ингибирования взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1. Способ включает введение индивидууму или пациенту соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или соединения, которое указано в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Соединения по данному изобретению могут использоваться отдельно, в комбинации с другими агентами или терапиями, или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или расстройств, включая рак или инфекционные заболевания. Для применений, описанных в данном документе, может быть использовано любое из соединений по изобретению, включая любой из его вариантов реализации.

Соединения по данному изобретению ингибируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1, что приводит к блокаде пути PD-1. Блокада PD-1 может усиливать иммунный ответ на раковые клетки и инфекционные заболевания у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способ лечения индивидуума или пациента *in vivo* с использованием соединения Формулы (I) или его соли или стереоизомера, так что рост раковых опухолей ингибируется. Соединение Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или соединение, которое изложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соль или стереоизомер, можно использовать для ингибирования роста раковых опухолей. Альтернативно, соединение Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или соединение, которое изложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соль или стереоизомер, можно использовать в сочетании с другими агентами или стандартным способом лечения рака, как описано ниже. В одном варианте реализации данное изобретение предлагает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает приведение в контакт опухолевых клеток *in vitro* с соединением Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или с соединением, которое изложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в

данном документе, или его солью или стереоизомером. В другом варианте реализации данное изобретение предлагает способ ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума или пациента. Способ включает введение индивидууму или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или соединения, которое указано в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах реализации в данном документе предложен способ лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединения, которое предложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соли. Примеры злокачественных опухолей включают те, у которых рост может быть ингибирован с использованием соединений по данному изобретению, и злокачественные опухоли, как правило, чувствительные к иммунотерапии.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способ усиления, стимулирования и/или усиления иммунного ответа у пациента. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединения или композиции, как указано в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или их соли.

Примеры раковых заболеваний, которые поддаются лечению с использованием соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, рак фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, не-Ходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, хронические

или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеиспускательного канала, рак почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль позвоночной оси, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, рак, вызванный окружающей средой, включая рак, вызванный асбестом, и комбинации указанных видов рака. Соединения по данному изобретению также полезны для лечения метастатического рака, особенно метастатического рака, который экспрессирует PD-L1.

В некоторых вариантах реализации злокачественные опухоли, поддающиеся лечению соединениями по данному изобретению, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточный рак), рак простаты (например, гормонорефрактерную аденокарциному простаты), рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи, рак уротелия (например, мочевого пузыря) и рак с высокой нестабильностью микросателлитов (MSI^{high}). Кроме того, документ включает в себя рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть ингибирован с использованием соединений по данному изобретению.

В некоторых вариантах реализации злокачественные опухоли, которые поддаются лечению с использованием соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические виды рака (например, лимфома, лейкоз, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), DLBCL, лимфома мантийных клеток, не-Ходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую множественную фолликулярную лимфому), лимфому

Ходжкина и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах реализации злокачественные опухоли, которые можно лечить с использованием соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, холангиокарциному, рак желчных протоков, тройной негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофиброму, базальноклеточный рак, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаз, рак фаллопиевых труб, рак желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные стромальные опухоли, лейкемию волосковых клеток, рак кишечника, рак островковых клеток, рак полости рта, рак рта, рак горла, рак гортани, рак губ, мезотелиома, рак шеи, рак носовой полости, рак глаз, меланому глаза, рак таза, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак слюнной железы, рак придаточных носовых пазух, рак позвоночника, рак языка, канальцевую карциному, рак уретры и рак мочеочника.

В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения серповидноклеточной болезни и серповидноклеточной анемии.

В некоторых вариантах реализации заболевания и показания, которые можно лечить с использованием соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гематологические раковые заболевания, саркомы, рак легких, желудочно-кишечные раковые заболевания, раковые заболевания мочеполового тракта, раковые заболевания печени, раковые заболевания костей, раковые заболевания нервной системы, гинекологической раковые заболевания и рак кожи.

Типичные гематологические раковые заболевания включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лимфобластный лимфолейкоз (CML), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийно-клеточную лимфому, не-Ходжкинскую лимфому (включая рецидивирующий или рефрактерный NHL и рецидивирующий фолликулярный), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), полицитемия вера (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную

острую лимфобластную лимфому (T-ALL) и множественную миелому (ММ).

Типичные саркомы включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, хандроматому и тератому.

Типичные виды рака легких включают немелкоклеточный рак легких (NSCLC), мелкоклеточный рак легких, бронхогенный рак (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный, аденокарцинома), альвеолярный (бронхиолярный) рак, бронхиальную аденому, хондроматозную хандрому и мезотелиому.

Типичные желудочно-кишечные раковые заболевания, включают раковые заболевания пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, трубчатую аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

Типичные раковые заболевания мочеполового тракта включают раковые заболевания почек (аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому]), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и рак яичек (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточный рак, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

Примеры раковых заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Типичные раковые образования костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хондрому, остеохондрому (osteocartilaginous exostoses),

доброкачественную хондрому, хондробластома, хондромиксофиброма, остеонидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Типичные раковые заболевания нервной системы включают рак черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остеоит), менингеальный рак (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), рак мозг (астроцитому, медуобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и рак спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

Типичные гинекологические раковые заболевания включают раковые заболевания матки (рак эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (рак яичников (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированная опухоль), гранулезотекальные опухоли, рак клеток Сертоли-Лидига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (прозрачную клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботрионидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Типичные виды рака кожи включают меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, дисплазию родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах реализации заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются серповидноклеточным заболеванием (например, серповидноклеточной анемией), тройным негативным раком молочной железы (TNBC), миелодиспластическими синдромами, раком яичка, раком желчных протоков, раком пищевода и карциномой уротелия.

Блокирование пути PD-1 соединениями по данному изобретению также может быть использовано для лечения инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции. Данное изобретение предлагает способ лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединения, которое предложено в любом из пунктов

формулы изобретения и описано в данном документе, его соли. Примеры вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатиты А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола и вирус кори. В некоторых вариантах реализации вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гепатиты (А, В или С), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, мумпсвирус, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Данное изобретение предлагает способ лечения бактериальных инфекций. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединения, которое предложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протей, серратию, псевдомеллу, легионеллу, дифтерию, самольтмонеллу, бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Данное изобретение предлагает способ лечения грибковых инфекций. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединения, которое предложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.),

Cryptococcus neoformans, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Данное изобретение предлагает способ лечения паразитарных инфекций. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединения, которое предложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Полагают, что соединения Формулы (I) или любого из их вариантов реализации могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и перспективными биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболические и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Понятно, что определение соответствующих биофармацевтических свойств известно специалисту в данной области техники, например, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, которые обследуются исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

Используемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» относится к одному или более из (1) ингибирование

заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть устранение патологии и/или симптоматики), как, например, уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению полезны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, предотвращение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированная терапия

На рост и выживание раковых клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, полезно комбинировать различные ингибиторы фермента/белка/рецептора, проявляющие разные предпочтения в мишенях, для которых они модулируют активность, для лечения таких состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность лекарственной устойчивости, возникающей в клеточной популяции, и/или снизить токсичность лечения.

Соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами фермента/белка/рецептора или одним или более способами лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить комбинированной терапией, включают те, которые описаны в данном документе. Примеры рака включают солидные опухоли и жидкие опухоли, такие как рак крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака:

Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилаза киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гама, дельта), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM киназы (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения рака или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (например, INCB53914), ингибитор CSF1R, ингибитор тирозинкиназы рецептора TAM (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист рецептора аденозина (например, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромодоменсодержащих -и экстраконцевых членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или BET ингибиторы, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибитор поли-АДФ-рибозной полимеразы (PARP), такой как рукапариб, олапариб, нирапариб, велипариб или талазопариб, ингибитор аргиназы (INCB01158) и антагонист аденозинового рецептора и их комбинации.

Соединения по данному изобретению могут, кроме того, использоваться в сочетании с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, облучением, терапией, направленной на опухоль, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургией. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональные антитела, адаптивный перенос Т-клеток, агонисты Toll-рецепторов, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы,

включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и тому подобное. Соединения можно вводить в сочетании с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Пример химиотерапевтические включают в себя любой из: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназы, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенный, бусульфан пероральный, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксель, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстит, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетана, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотеканен, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксалсен, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксаплатин, паклитаксель, памидронат, панитумумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, рукапариб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемиев, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат, нирапариб, велипариб, талазопариб и золедронат.

Другие противораковые средства включают средства содержащие антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4 (например, ипилимумаб), 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб), антитела к PD-1 и PD-L1 или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и др.). Примеры антител к PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению для лечения рака или

инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают, но не ограничиваются ими, ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A, MEDI-4736 и SHR-1210.

Соединения по данному изобретению могут использоваться в сочетании с одним или более ингибиторами контрольной точки иммунного ответа для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Типичные ингибиторы контрольной точки иммунного ответа включают ингибиторы против молекул контрольной точки иммунного ответа, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой молекулу стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах реализации молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой молекулу ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов бета-TGFR.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой анти-PD1 антитело, анти-PD-L1 антитело или анти-CTLA-4 антитело.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное анти-PD-1 антитело. В некоторых вариантах реализации моноклональное анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 или AMP-224. В некоторых вариантах реализации моноклональное анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное анти-PD-L1 антитело. В некоторых

вариантах реализации моноклональное анти-PD-L1 антитело представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации моноклональное анти-PD-L1 антитело представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор CTLA-4, например, анти-CTLA-4 антитело. В некоторых вариантах реализации анти-CTLA-4 антитело представляет собой ипилимумаб или тремелидумаб.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор LAG3, например, анти-LAG3 антитело. В некоторых вариантах реализации анти-LAG3 антитело представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM3, например, анти-LAG3 антитело. В некоторых вариантах реализации анти-TIM3 антитело представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор GITR, например, анти-GITR антитело. В некоторых вариантах реализации анти-GITR антитело представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор OX40, например, анти-OX40 антитело или OX40L слитый белок. В некоторых вариантах реализации анти-OX40 антитело представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах реализации OX40L слитый белок представляет собой MEDI6383.

Соединения по данному изобретению могут дополнительно использоваться в сочетании с одним или более противовоспалительными агентами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами.

Соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединение, которое изложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или их

соли могут быть скомбинированы с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназу, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединение, которое изложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или их соли могут быть использованы в сочетании с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки трансдуцированы для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах реализации противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вовлеченных в раковые заболевания человека, такие как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах реализации соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах реализации соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединение, которое изложено в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или их соли могут быть объединены с иммунизацией дендритными клетками для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения по данному изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают клетки-эффекторы, экспрессирующие альфа- Fc или гамма- Fc рецептор, на опухолевые клетки. Соединения по данному изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей гематопозитического происхождения.

Соединения Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединение, которое изложено в любом из

пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или их соли могут быть использованы в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины, и собственные антигены. Примеры патогенов, для которых данный терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, для которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатиты (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, золотистый стафилококк, синегнойная палочка.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус папилломы человека, грипп, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, эболу вирус, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус вакцинии, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус контагиозного моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протей, серратию, псевдомеллу, легионеллу, дифтерию, самольмонеллу, бациллы, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не

ограничиваются ими, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического средства, их можно вводить одновременно, отдельно, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух агентов).

IV. Состав, лекарственные формы и способы введения

При использовании в качестве фармацевтических средств соединения по данному изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, данное изобретение относится к композиции, содержащей соединение Формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, соединение, как указано в любом из пунктов формулы изобретения и описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или любого из его вариантов реализации и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Данные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочное (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством распылителя; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может быть в форме однократной болюсной дозы или может проводиться, например, с помощью непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные

основы, загустители и тому подобное могут быть необходимыми или желательными.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации композиция подходит для местного применения. При изготовлении композиций по изобретению активный ингредиент обычно смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в таком носителе в форму, например, капсулы, саше, бумага или другой контейнер. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как разбавитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, саше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, например до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении композиции активное соединение может быть размолото для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размолоть до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является по существу водорастворимым, размер частиц можно регулировать путем измельчения, чтобы обеспечить по существу равномерное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по изобретению могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения размера частиц, подходящего для образования таблеток и для других типов составов. Точно разделенные (наночастичные) препараты соединений по изобретению могут быть получены способами, известными в данной области, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант,

желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил-и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по изобретению могут быть составлены так, чтобы обеспечить быстрое, продолжительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит силицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и, по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации силицированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую, по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах

реализации моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах реализации гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K100LV™). В некоторых вариантах реализации полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах реализации для получения композиции используют способ мокрой грануляции. В некоторых вариантах реализации для получения композиции используют способ сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде единичной дозированной формы, причем каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая дозировка содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая дозировка содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая дозировка содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую степень чистоты и по существу не содержат потенциально вредных примесей (например, по меньшей мере по национальной пищевой категории, как правило, по меньшей мере аналитической степени и, более типично по меньшей мере фармацевтической категории). В частности, для потребления человеком композиция предпочтительно изготавливается или составляется в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики, как определено в применимых нормативных актах Управления по контролю за продуктами и лекарствами США. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или полностью соответствующими всем правилам надлежащей производственной

практики Управления по контролю за продуктами и лекарствами США.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения обычно определяет врач в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое введенное соединение, возраст, вес и реакция отдельного пациента, серьезность симптомов пациента и тому подобное.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от суждения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть составлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой композиции для предварительного состава, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда данные композиции для предварительного состава называются гомогенными, активный ингредиент обычно равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко подразделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и

капсулы. Затем указанный твердый предварительный состав подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут содержать внутреннюю дозировку и внешний дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первой. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту без изменений проходить в двенадцатиперстную кишку или задерживаться при выделении. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данному изобретению могут быть введены для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводят пероральным или назальным дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распылителя или распылитель можно прикрепить к лицевой маске, палатке или дыхательному аппарату с прерывистым положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Композиции для местного применения могут содержать один или

более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции носителей кремов могут быть составлены на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть приготовлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации составы для местного применения содержат, по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или, по меньшей мере около 5% масс. соединения по изобретению. Композиции для местного применения могут быть соответствующим образом упакованы в тюбики, например, по 100 г, которые необязательно поставляются с инструкциями по лечению выбранного показания, например, псориаза или другого состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере частичной остановки симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния, которое лечат, а также от мнения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными способами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для использования «как есть» или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH составов соединения обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Понятно, что использование

некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от суждения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по изобретению могут быть составлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./ об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

V. Меченые соединения и способы анализа.

Соединения по данному изобретению могут, кроме того, быть полезными при исследованиях биологических процессов в нормальных и патологических тканях. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. д.), которые могут быть полезны не только в техниках визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка PD-1 или PD-L1 в образцах тканей, включая ткани человека, и для идентификации лигандов PD-L1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, данное изобретение включает анализы связывания PD-1/PD-L1, которые содержат такие меченые соединения.

Данное изобретение дополнительно включает изотопно-замещенные соединения по данному изобретению. «Изотопно-

замещенное» соединение представляет собой соединение по изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим тот же атомный номер, но другую атомную массу или массовое число, например, другую атомную массу или массовое число по сравнению с атомной массой или массовым числом обычно природного атома (то есть встречающегося в природе). Следует понимать, что «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радиоактивный изотоп (например, радионуклид). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ^3H (также обозначаемый как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включен в настоящие радиомеченные соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиомеченного соединения. Например, для анализа мечения и конкурентного анализа белка PD-L1 *in vitro*, соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или, как правило, будут наиболее полезными. Для использования в радиовизуализации ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br , как правило, будут наиболее полезными.

В некоторых вариантах реализации радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br . Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения известны в данной области техники.

В частности, меченое соединение по изобретению можно использовать в скрининг-анализе для идентификации и/или оценки уровня активности соединений. Например, уровень активности вновь синтезированного или идентифицированного соединения (т. е. тестируемого соединения), которое мечено, можно оценить по его способности связывать белок PD-L1 путем мониторинга изменения его концентрации при контакте с белком PD-L1 посредством отслеживания мечения. Например, уровень активности тестируемого соединения (меченного) можно оценить по его способности уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком PD-L1 (т.е. стандартное соединение). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком PD-L1 напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное

соединение мечено, а испытуемые соединения немечены. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения контролируют, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестируемым соединением, и таким образом устанавливается относительная аффинность связывания тестируемого соединения.

VI. Наборы

Данное изобретение также включает фармацевтические наборы, полезные, например, для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, связанных с активностью PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80), таких как рак или инфекции, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения Формулы (I) или любого из его вариантов реализации. Такие наборы могут дополнительно включать в себя один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет очевидно для специалистов в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлычков с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предлагаются в иллюстративных целях и не предназначены никаким образом для ограничения объема изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения, по существу, одинаковых результатов. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1 согласно по меньшей мере одному описанному в данном документе анализу.

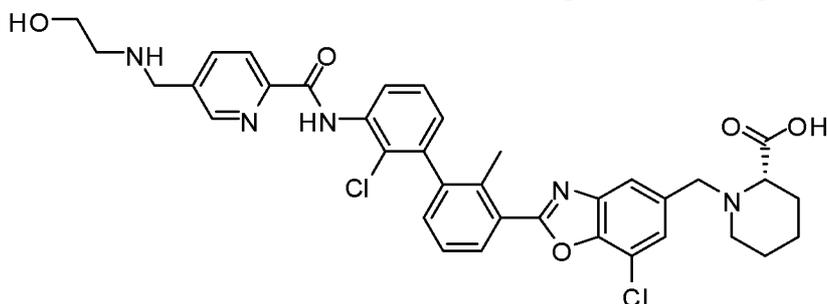
ПРИМЕРЫ

Экспериментальные процедуры для соединений по изобретению представлены ниже. Препаративную очистку с помощью ЖХМС с открытым доступом некоторых из полученных соединений осуществляли в системах масс-направленного фракционирования Waters. Основные настройки оборудования, протоколы и управляющее

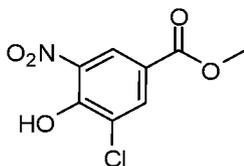
программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, **2002**, *4*, 295-301; Blom *et al.*, "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", *J. Combi. Chem.*, **2003**, *5*, 670-83; и Blom *et al.*, "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", *J. Combi. Chem.*, **2004**, *6*, 874-883.

Пример 1

(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

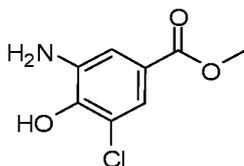


Стадия 1: метил 3-хлор-4-гидрокси-5-нитробензоат



К раствору метил 3-хлор-4-гидроксибензоата (Alfa Aesar, № A512389: 10,0 г, 53,6 ммоль) в уксусной кислоте (20,0 мл, 352 ммоль) по каплям добавляли смесь уксусной кислоты (20,0 мл, 352 ммоль) и азотной кислоты (4,72 мл, 112 ммоль) при 0 °С. Затем ледяную баню удаляли и густую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к реакционной суспензии при 0 °С добавляли равный объем воды. Смесь фильтровали и промывали холодной водой. Желтое твердое вещество получали в виде желаемого продукта без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₈H₇ClNO₅ (M+H)⁺: m/z=232,0; найдено 232,0.

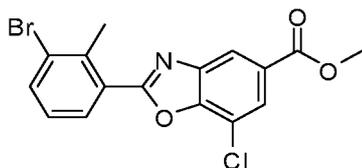
Стадия 2: метил 3-амино-5-хлор-4-гидроксибензоат



Метил 3-хлор-4-гидрокси-5-нитробензоат (2,08 г, 8,98

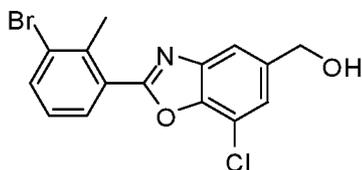
ммоль) гидрировали при давлении водорода 1 атм при комнатной температуре с использованием палладия на угле (10% масс., 0,57 г, 0,539 ммоль) в этилацетате (15 мл) в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали через слой целита и промывали EtOAc, растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищали колоночной хроматографией (элюирование смесью MeOH/ДХМ 0% -10%). ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_9ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z=202,0; найдено 202,0.

Стадия 3: метил 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилат



Смесь метил 3-амино-5-хлор-4-гидроксibenзоата (1,04 г, 5,16 ммоль), 3-бром-2-метилбензальдегида (AstaTech, # 52940: 0,98 г, 4,92 ммоль) в EtOH (25 мл) помещали в виалу и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали. Остаток повторно растворяли в метиленхлориде (25 мл) и добавляли дихлордицианохинон (1,12 г, 4,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$ и раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС вычислено для $C_{16}H_{12}BrClNO_3$ (M+H)⁺: 380,0, 382,0; найдено 379,9, 381,9.

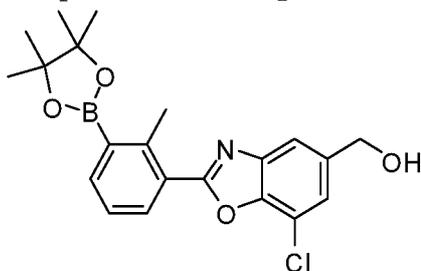
Стадия 4: (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол



К раствору метил 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (395,0 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) добавляли раствор гидроксида диизобутилалюминия в ДХМ (1,0 М, 2,08 мл, 2,08 ммоль) по каплям при -78 °С. Смесь медленно нагревали до 0 °С. Затем смесь гасили EtOAc и ДХМ, и затем водным раствором соли Рошелла. Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

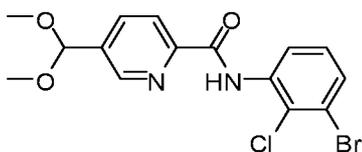
Органическую фазу отделяли и сушили над $MgSO_4$ перед фильтрованием через тонкий слой целита для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирование 0–5% $MeOH/DXM$) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{12}BrClNO_2$ $(M+H)^+$: $m/z=352,0$, $354,0$; найдено $352,0$, $354,0$.

Стадия 5: (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



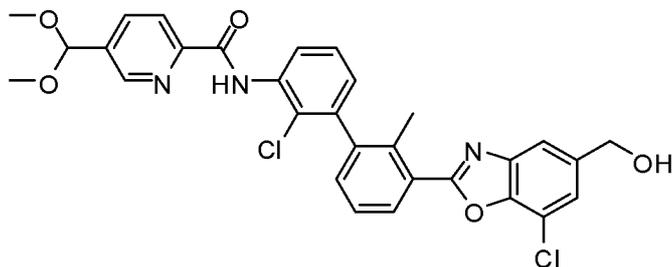
Смесь (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (113 мг, 0,322 ммоль), бис(пинаколато)диборона (98 мг, 0,386 ммоль), аддукта с дихлорметаном дихлоро[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (26,3 мг, 0,032 ммоль) и безводного ацетата калия (79 мг, 0,804 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) продували азотом и перемешивали при $110\text{ }^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь разбавляли DXM и затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование $EtOAc/гексан$, 0–40%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{24}BrClNO_4$ $(M+H)^+$: $m/z=400,2$; найдено $400,2$.

Стадия 6: N-(3-бром-2-хлорфенил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид



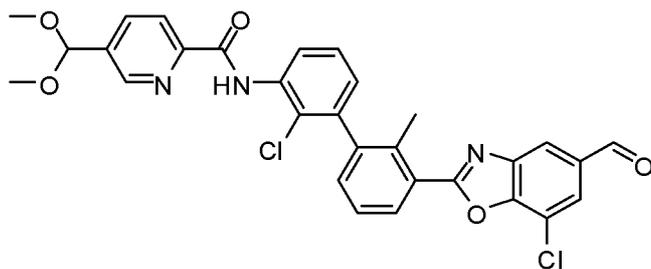
К раствору 3-бром-2-хлоранилина (345 мг, 1,67 ммоль) и метил 5-(диметоксиметил)пиколината (388 мг, 1,84 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 М, 3,34 мл, 3,34 ммоль) при комнатной температуре, смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Затем добавляли воду, чтобы остановить реакцию. Смесь экстрагировали DXM три раза. Органические фазы объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{15}BrClN_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=385,0$; найдено $385,0$.

Стадия 7: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид



Смесь N-(3-бром-2-хлорфенил)-5-(диметоксиметил)пиколинамида (156 мг, 0,404 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (125 мг, 0,312 ммоль), бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия (II) (23,6 мг) 0,031 ммоль и фторида цезия (119 мг, 0,780 ммоль) в смеси вода (300 мкл) и 1,4-диоксан (1500 мкл) продували N₂ и затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюирование смесью MeOH/ДХМ, 0-10%) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₀H₂₆Cl₂N₃O₅ (M+H)⁺: m/z=578,1; найдено 578,1.

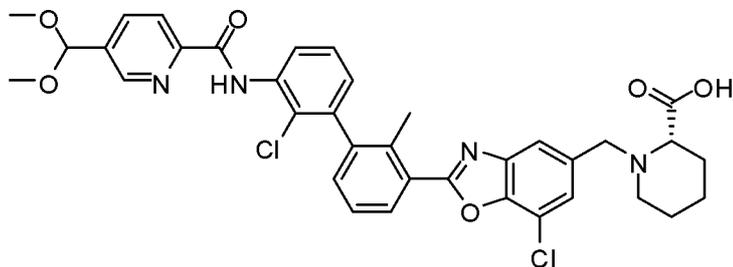
Стадия 8: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид



К смеси N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамида (189 мг, 0,327 ммоль) и бикарбоната натрия (220 мг, 2,61 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (0,115 мл, 0,327 ммоль) одной порцией при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию гасили раствором NaHCO₃ и Na₂S₂O₃, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток

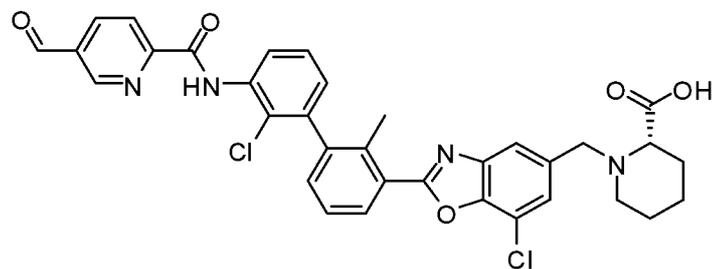
использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{24}Cl_2N_3O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=576,1$; найдено 576,1.

Стадия 9: (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-(диметоксиметил)пиколинамидо)-2-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Смесь N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамида (65,1 мг, 0,113 ммоль) и (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (58,3 мг, 0,452 ммоль) в ДХМ (1129 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (71,8 мг, 0,339 ммоль) и уксусную кислоту (19,40 мкл, 0,339 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили NH_3-H_2O . Органический слой сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирование смесью ДХМ/MeOH, 0-15%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}Cl_2N_4O_6$ $(M+H)^+$: $m/z=689,2$; найдено 689,4.

Стадия 10: (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-формилпиколинамидо)-2-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



К раствору (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-(диметоксиметил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (35 мг, 0,051 ммоль) в ДХМ (400 мкл) и добавляли ТФК (117 мкл, 1,51 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме перед повторным растворением в ДХМ и гасили водным

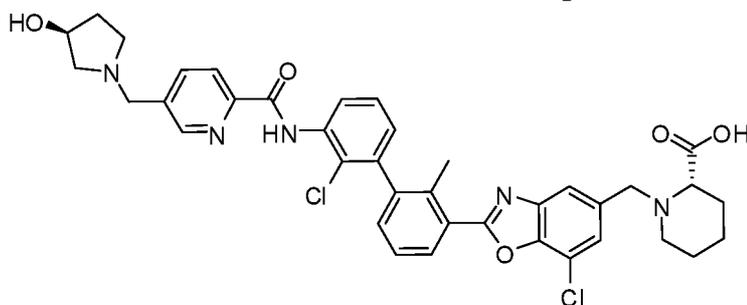
раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=643,2$; найдено 643,4.

Стадия 11: (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

Смесь (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-формилпиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (31,1 мг, 0,048 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ола (11,8 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (30,7 мг, 0,14 ммоль) и уксусную кислоту (8 мкл, 0,14 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{pH}=2$, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=688,2$; найдено 688,1.

Пример 2

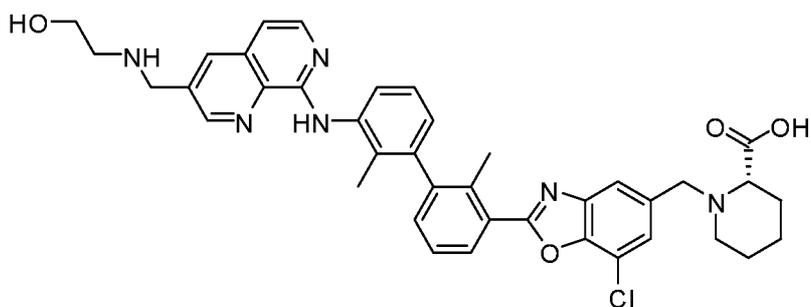
(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



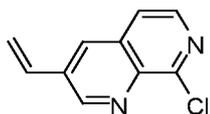
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 1, с заменой (S)-пирролидин-3-ола этаноламином на Стадии 11. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{pH}=10$, ацетонитрил/вода+ NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=714,2$; найдено 714,2.

Пример 3

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

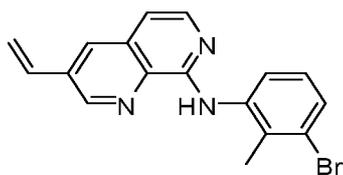


Стадия 1: 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин



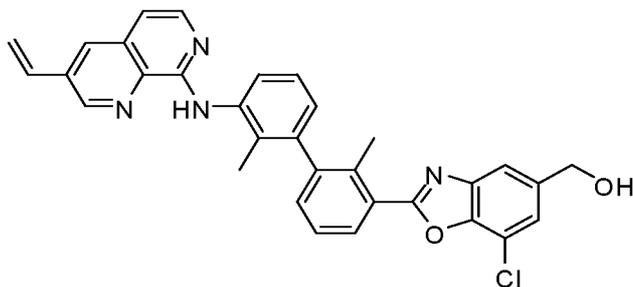
Смесь 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (389 мг, 1,60 ммоль) (PharmaBlock, кат. № PBLJ2743), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (295 мг, 1,92 ммоль), карбоната натрия (423 мг, 3,99 ммоль) и бис(дициклогексилфосфино)ферроцен] палладия (II) (60,4 мг, 0,080 ммоль) в трет-бутаноле (3,2 мл) и воде (3,2 мл) дегазировали и герметично закрывали. Перемешивали при 110 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_8ClN_2$ $(M+H)^+$: $m/z=191,0$; найдено 191,0.

Стадия 2: N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин



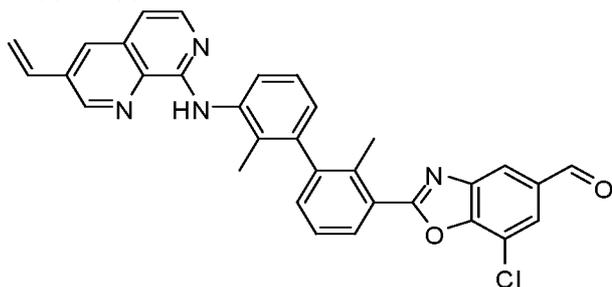
Смесь 3-бром-2-метиланилина (139 мг, 0,74 ммоль), 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина (142 мг, 0,74 ммоль) и HCl в диоксане (4,0 М, 186 мкл, 0,74) ммоль) в трет-бутаноле (3,7 мл) нагревали при 130 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Реакцию гасили водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{15}BrN_3$ $(M+H)^+$: $m/z=340,0$, 342,0; найдено 340,1, 342,1.

Стадия 3: (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



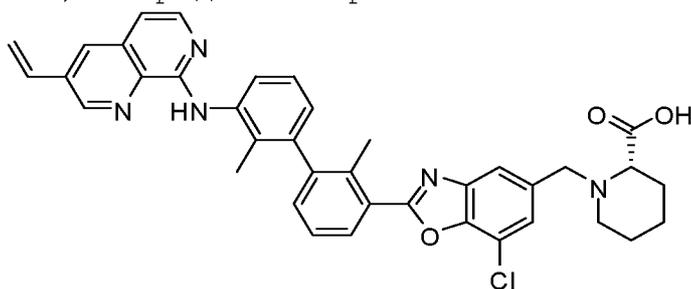
Смесь N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амина (81 мг, 0,24 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (95 мг, 0,24 ммоль), хлор (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (18,7 мг, 0,024 ммоль) и калий фосфата (126 мг, 0,60 ммоль) в смеси воды (400 мкл) и 1,4-диоксана (2,0 мл) продували N₂ и затем перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и затем промывали H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой остаток, который очищали флэш-хроматографией (элюирование смесью MeOH/ДХМ, 0-10%). ЖХ-МС рассчитано для C₃₂H₂₆ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z=533,2; найдено 533,2.

Стадия 4: 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



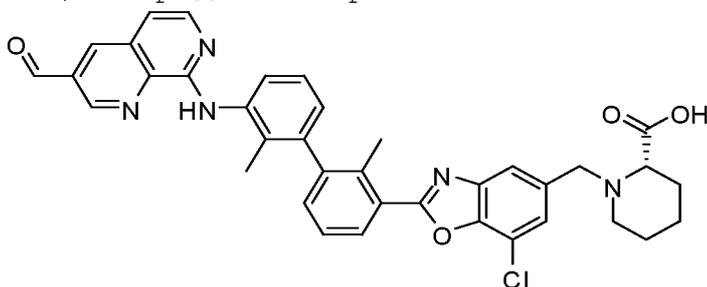
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанолом заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол)-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид на Стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для C₃₂H₂₄ClN₄O₂ (M+H)⁺: m/z=531,2; найдено 531,2.

Стадия 5: (S)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегидом заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид на Стадии 9. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{35}ClN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=644,2; найдено 644,2.

Стадия 6: (S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-формил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



В виалу загружали (S)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновую кислоту (11 мг, 0,017 ммоль), мешалку, 1,4-диоксан (128 мкл) и воду (42 мкл). К этой суспензии добавляли тетроксид осмия (4% масс./масс. в воде, 6,7 мкл, 0,85 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (18,2 мг, 0,085 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакцию гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{33}ClN_5O_4$ (M+H)⁺:

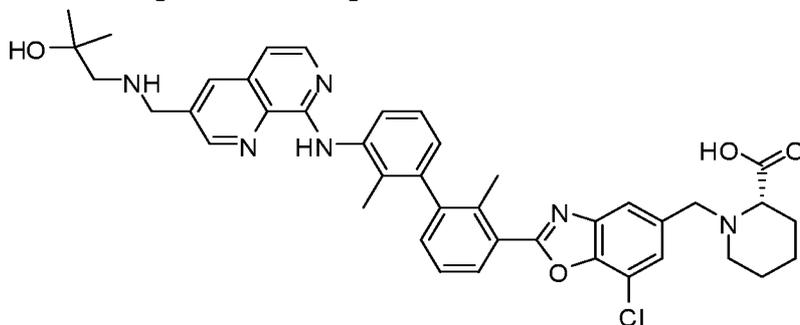
$m/z=646,2$; найдено 646,2.

Стадия 7: (S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с (S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-формил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислотой (продукт со Стадии 6) замещающей (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-формилпиколинамидо)-2-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновую кислоту на Стадии 11. Смесь растворяли в MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{40}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: $m/z=691,3$; найдено 691,3.

Пример 4

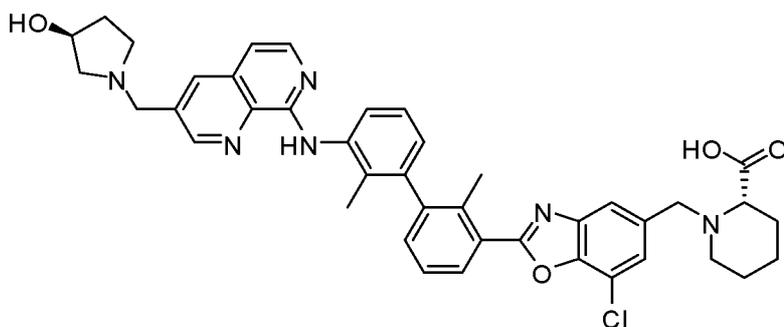
(S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 3, с заменой этаноламина 1-амино-2-метилпропан-2-олом на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{44}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: $m/z=719,3$; найдено 719,2.

Пример 5

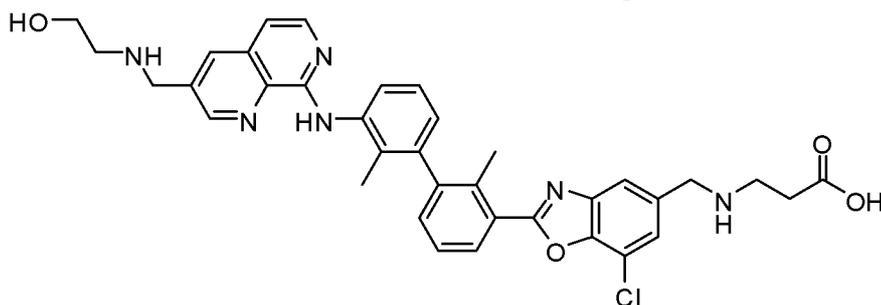
(S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((S)-3-гидрокси-3-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



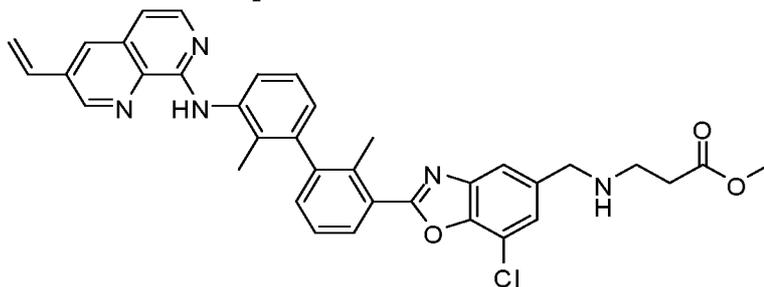
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для примера 3, с заменой (S)-пирролидин-3-ола этаноламином на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₂ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z=717,3; найдено 717,2.

Пример 6

3-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропановая кислота



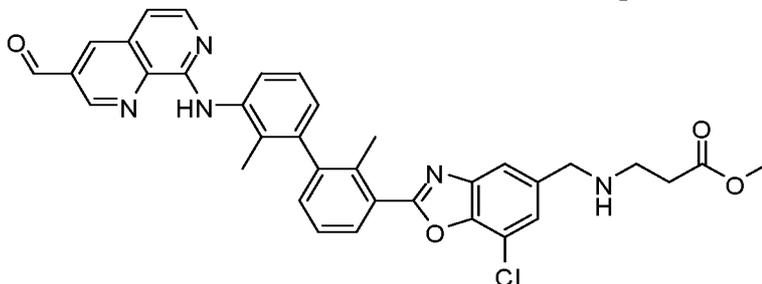
Стадия 1: метил 3-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропановая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегидом (продукт со Стадии 4 в Примере 3) заменяющим N-(2-хлор-3'-((7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид и соль гидрохлорида метил 3-аминопропаноата, замещающую (S)-пиперидин-2-карбоновую

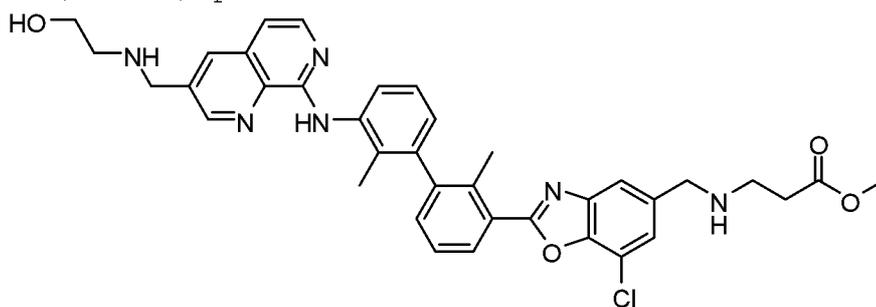
кислоту на стадии 9. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{33}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=618,2$; найдено 618,2.

Стадия 2: метил 3-(((7-хлор-2-(3'-((3-формил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропаноат



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 3, с метил 3-(((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропаноатом (продукт со Стадии 1), заменяющим (S)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((3-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновую кислоту на Стадии 6. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=620,2$; найдено 620,2.

Стадия 3: метил 3-(((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропаноат



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 3, с метил 3-(((7-хлор-2-(3'-((3-формил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропаноатом заменяющим (S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-формил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновую кислоту на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и гасили NH_3-H_2O . Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток

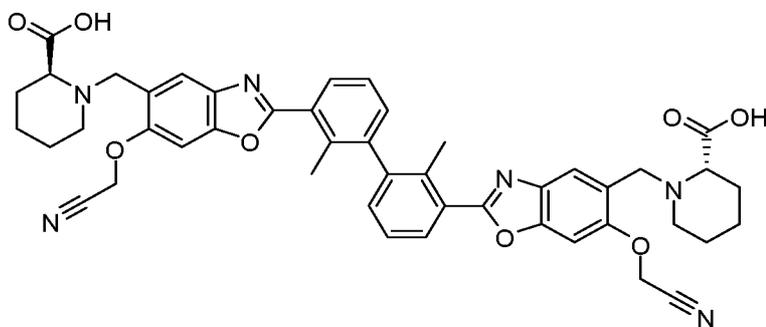
очищали колоночной хроматографией (элюирование EtOAc/гексан, 0–10%). ЖХ–МС рассчитано для $C_{37}H_{38}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=665,3$; найдено 665,3.

Стадия 4: 3-(((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропановая кислота

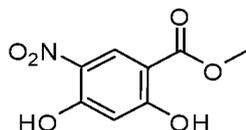
К раствору метил 3-(((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропаноата (10,0 мг, 0,015 ммоль) в смеси воды (63 мкл), ТФК (125 мкл) и MeOH (63 мкл) добавляли гидроксид лития (3,6 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ–МС рассчитано для $C_{36}H_{36}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=651,2$; найдено 651,2.

Пример 7

(2S, 2'S)-1,1'-(((2,2'-диметил-[1,1'-дифенил]-3,3'-диил)бис(6-(цианометокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил))бис(метилена))бис(пиперидин-2-карбоновая кислота)



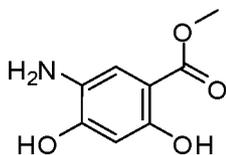
Стадия 1: метил 2,4-дигидрокси-5-нитробензоат



К раствору метил 2,4-дигидроксибензоата (Aldrich, кат. № M42505: 9,15 г, 54,4 ммоль) в уксусном ангидриде (34 мл) и уксусной кислоте (66 мл) медленно добавляли смесь азотной кислоты (3,82 мл, 63,8 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) при 0 °С. После добавления образовывался светло-коричневый раствор. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего образовалась суспензия. Добавляли воду (130

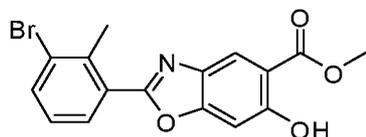
мл), после чего смесь выдерживали в течение еще 30 минут без перемешивания. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили в вакууме, получая сырой продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_8NO_6$ $(M+H)^+$: $m/z=214,0$; найдено 214,0.

Стадия 2: метил 5-амино-2,4-дигидроксibenзоат



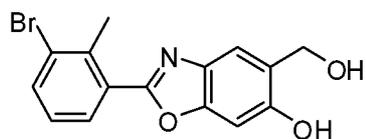
Метил 2,4-дигидрокси-5-нитробензоат (592 мг, 2,78 ммоль) гидрировали при давлении водорода при комнатной температуре с использованием палладия на угле (10% масс., 300 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (30 мл) в течение 3 часов. Полученную суспензию фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая сырой продукт, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_{10}NO_4$ $(M+H)^+$: $m/z=184,1$; найдено 184,0.

Стадия 3: метил 2-(3-бром-2-метилфенил)-6-гидроксibenзо[d]оксазол-5-карбоксилат



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с заменой метил-5-амино-2,4-дигидроксибензоата на метил 3-амино-5-хлор-4-гидроксибензоат на Стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{13}BrNO_4$ $(M+H)^+$: $m/z=362,0$, 364,0; найдено 362,0, 364,0.

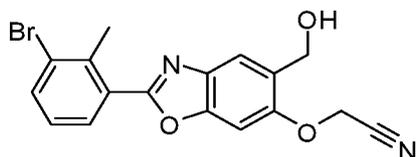
Стадия 4: 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-6-ол



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с заменой метил 2-(3-бром-2-

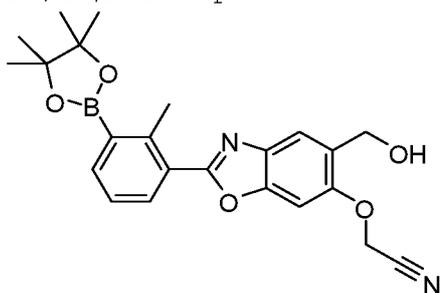
метилфенил)-6-гидрокси-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-карбоксилата на метил 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилат на Стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{13}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z=334,0, 336,0; найдено 334,0, 336,0.

Стадия 5: 2-((2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-6-ил)окси)ацетонитрил



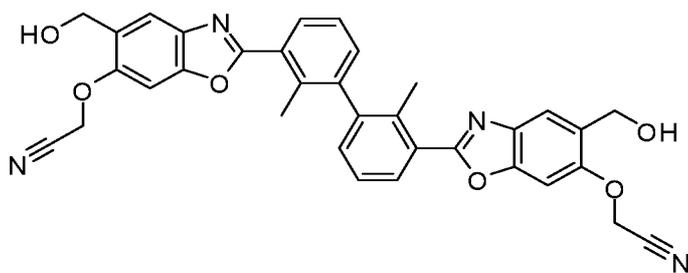
К раствору 2-бромацетонитрила (219 мг, 1,82 ммоль) и 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-6-ола (406,6 мг, 1,22 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли карбонат калия (336 мг, 2,43 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, гасили водой. После экстракции органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{14}BrN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z=373,0, 375,0; найдено 373,0, 375,0.

Стадия 6: 2-((5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-6-ил)окси)ацетонитрил



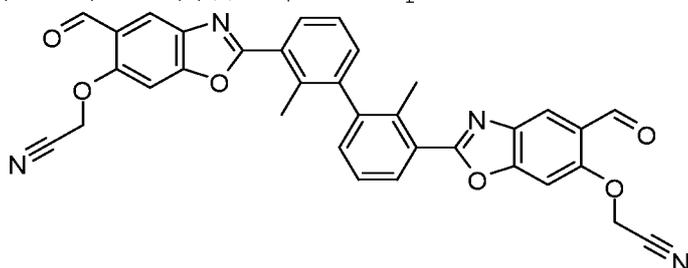
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с заменой 2-((2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-6-ил)окси)ацетонитрила на (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 5. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{26}BN_2O_5$ (M+H)⁺: m/z=421,2; найдено 421,2.

Стадия 7: 2,2'-((2,2'-диметил-[1,1'-дифенил]-3,3'-диил)бис(5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2,6-диил)бис(окси))диацетонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с 2-((5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом)-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-6-ил)окси)ацетонитрилом (продукт со Стадии 6), заменяющим (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол, 2-((2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-6-ил)окси)ацетонитрилом (продукт со Стадии 5), заменяющим N-(3-бром-2-хлорфенил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид и карбонатом калия, заменяющим фторид цезия на Стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{27}N_4O_6$ (M+H)⁺: m/z=587,2; найдено 587,2.

Стадия 8: 2,2'-((2,2'-диметил-[1,1'-дифенил]-3,3'-диил)бис(5-формилбензо[d]оксазол-2,6-диил))бис(окси)диацетонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с 2,2'-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(5-(гидроксиметил))бензо[d]оксазол-2,6-диил))бис(окси)диацетонитрилом, заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил))-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид и двумя эквивалентами периодинана Десса-Мартина на Стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{23}N_4O_6$ (M+H)⁺: m/z=583,2; найдено 583,2.

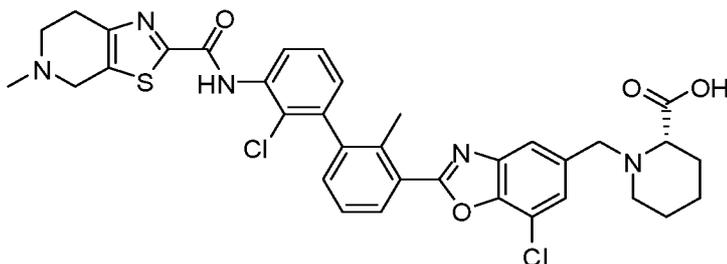
Стадия 9: (2S,2'S)-1,1'-((2,2'-диметил-[1,1'-дифенил]-3,3'-диил)бис(6-(цианометокси)бензо[d]оксазол-2,5-диил))бис(метилен)бис(пиперидин-2-карбоновая кислота)

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с 2,2'-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(5-формилбензо[d]оксазол-2,6-

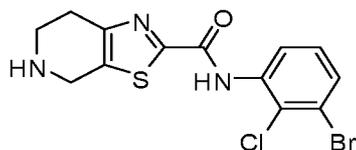
диил)) бис (окси)) диацетонитрилом (продукт со Стадии 8), заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил))-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид на Стадии 9. Реакционную смесь разбавляли метанолом и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₆H₄₅N₆O₈ (M+H)⁺: m/z=809,3; найдено 809,2.

Пример 8

(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

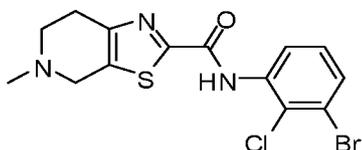


Стадия 1: N-(3-бром-2-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид



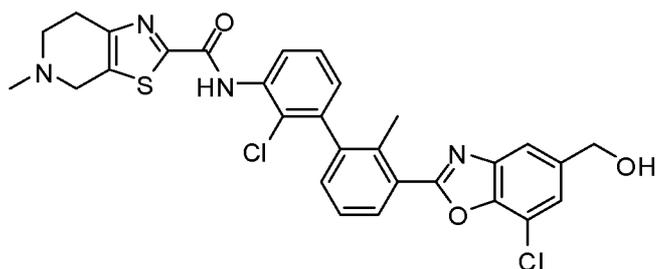
К раствору 3-бром-2-хлоранилина (174 мг, 0,84 ммоль) и 5-(трет-бутил) 2-этил 6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-2,5(4Н)-дикарбоксилата (528 мг, 1,69 ммоль) в ТГФ (5,5 мл) добавляли трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 М, 1,27 мл, 1,27 ммоль) при -10 °С. Смесь перемешивали и медленно нагревали до 0 °С в течение 1 часа. Затем добавляли воду, чтобы остановить реакцию. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток повторно растворяли в ДХМ. Раствор ДХМ обрабатывали ТФК (0,19 мл, 2,52 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении через 1 час. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₂BrClN₃OS (M+H)⁺: m/z=372,0; найдено 371,9.

Стадия 2: N-(3-бром-2-хлорфенил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид



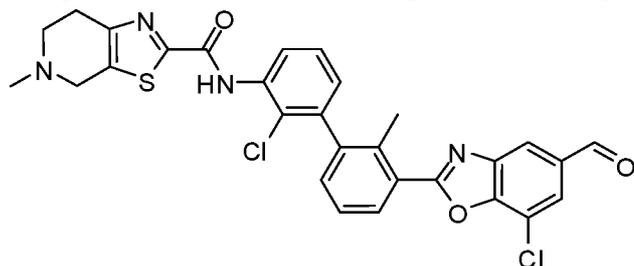
Смесь N-(3-бром-2-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид (61 мг, 0,16 ммоль) и формальдегида (37% в воде, 66 мг, 0,82 ммоль) в ДХМ (500 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (104 мг, 0,49 ммоль) и уксусную кислоту (28 мкл, 0,49 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили NH_4OH , затем экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюирование смесью $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, 0-10%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrClN}_3\text{OS}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=386,0/388,0$; $385,9/387,9$.

Стадия 3: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с N-(3-бром-2-хлорфенил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидом (продукт со Стадии 2), заменяющим N-(3-бром-2-хлорфенил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид и хлор (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладием (II), заменяющим бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладий (II) на Стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=579,1$; найдено 579,1.

Стадия 4: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид



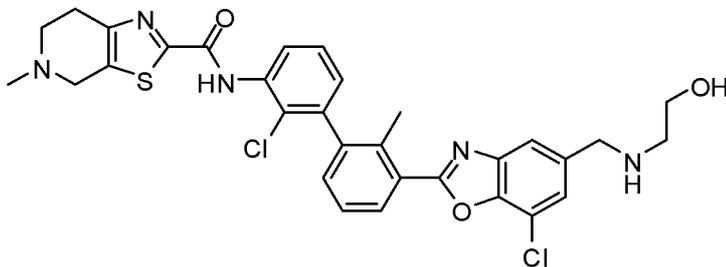
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидом (продукт со Стадии 3) заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид на Стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{23}Cl_2N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=577,1; найдено 577,1.

Стадия 5: (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидом (продукт со Стадии 4), заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид на Стадии 9. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{34}Cl_2N_5O_4S$ (M+H)⁺: m/z=690,2; найдено 690,2.

Пример 9

N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид

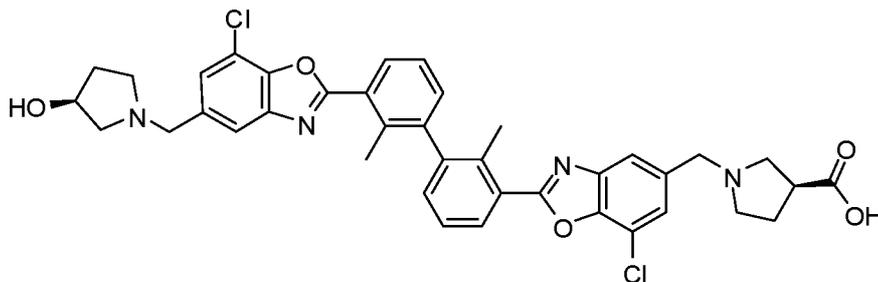


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, с N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамидом (продукт со Стадии 4), заменяющим (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-формилпиколинамидо)-2-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновую кислоту на

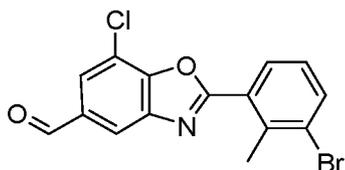
Стадии 11. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₁H₃₀Cl₂N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=622,1; найдено 622,2.

Пример 10

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

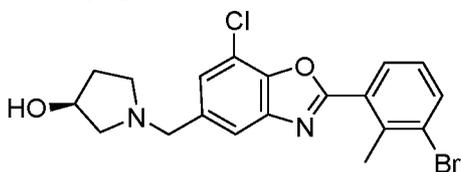


Стадия 1: 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбальдегид



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, Стадия 8, с (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 4) заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил)пиколинамид. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₀BrClNO₂ (M+H)⁺: m/z=350,0; найдено 350,0.

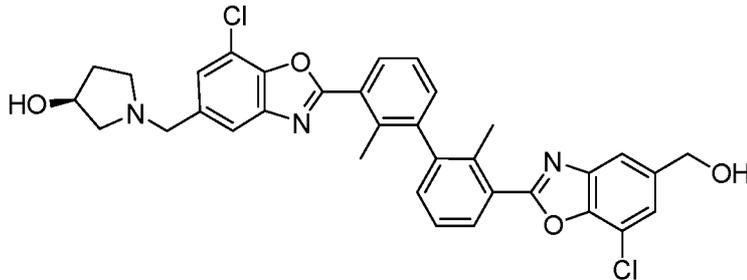
Стадия 2: (S)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, Стадия 11, с заменой (S)-пирролидин-3-ола этаноламином и 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбальдегидом, заменяющим (S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-формилпиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновую кислоту. Реакцию гасили водным раствором NH₄OH и экстрагировали ДХМ.

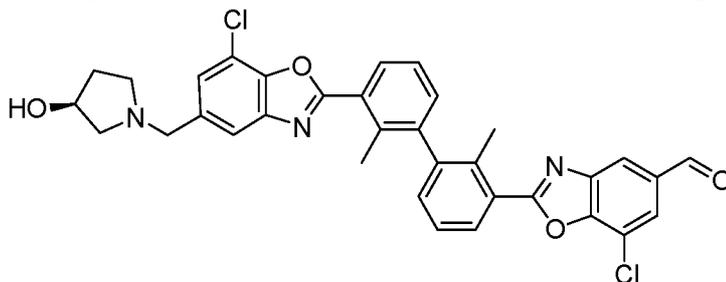
Органические фазы объединяли и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0–5% $MeOH$ в ДХМ). ЖХ–МС рассчитано для $C_{19}H_{19}BrClN_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=421,0$; найдено 421,1.

Стадия 3: (S)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь (S)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ола (38 мг, 0,09 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 39 мг, 0,10 ммоль), карбоната натрия (24 мг, 0,22 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (10 мг, 8,9 мкмоль) в смеси воды (150 мкл) и 1,4-диоксана (750 мкл) продували N_2 и затем перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали H_2O . Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая сырой остаток, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% $MeOH/ДХМ$, с получением желаемого продукта. ЖХ–МС рассчитано для $C_{34}H_{30}Cl_2N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=614,2$; найдено 614,2.

Стадия 4: (S)-7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



Суспензию (S)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-

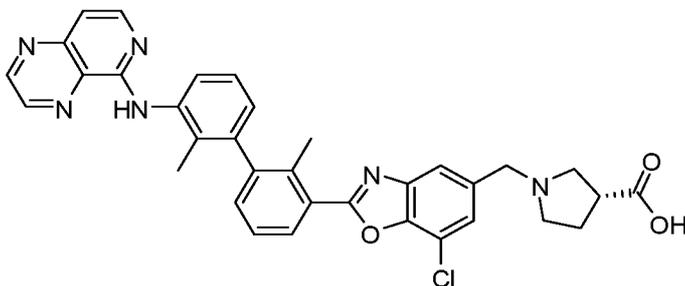
бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ола (31 мг, 0,050 ммоль) и диоксида марганца (110 мг, 1,26 ммоль) в ДХМ (500) мкл) перемешивали при 45 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали через короткий слой целита и затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{28}Cl_2N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z=612,2; найдено 612,2.

Стадия 5: (S)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

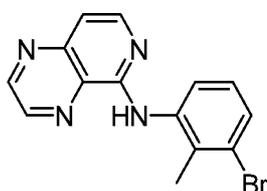
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 1, Стадия 9, с (S)-7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-карбальдегидом (продукт со Стадии 4), заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил) пиколинамид и (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой замещающей (S)-пиперидин-2-карбоновую кислоту. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{37}Cl_2N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z=711,2; найдено 711,2.

Пример 11

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

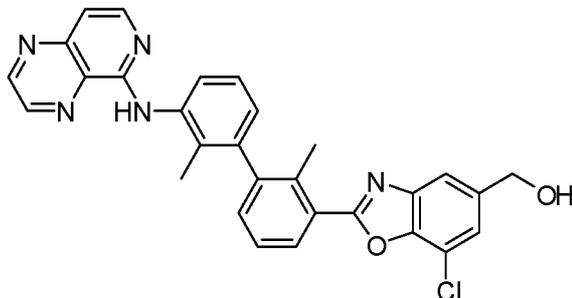


Стадия 1: N-(3-бром-2-метилфенил) пиридо[4,3-b]пиазин-5-амин



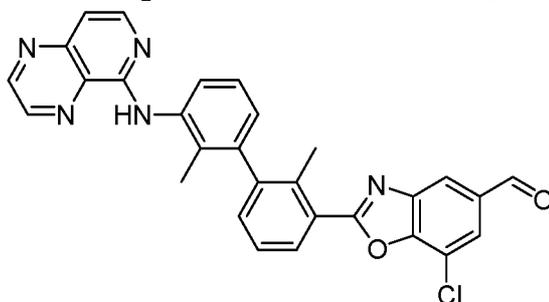
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 3, Стадия 2*, с 5-хлорпиридо[4,3-*b*]пиазином (Aurum Pharmatech, # C-1958), заменяющим 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{12}BrN_4$ (M+H)⁺: m/z=315,0; найдено 315,0.

*Стадия 2: (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-*b*]пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метанол*



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 10, Стадия 3*, с N-(3-бром-2-метилфенил) пиридо[4,3-*b*]пиазин-5-амином заменяющим (*S*)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ол. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{23}ClN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=508,2; найдено 508,2.

*Стадия 3: 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-*b*]пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-карбальдегид*



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 10, Стадия 4*, с (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-*b*]пиазин-5-иламино) бифенил)-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метанолом заменяющим (*S*)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол)-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ол. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{21}ClN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=506,1; найдено 506,2.

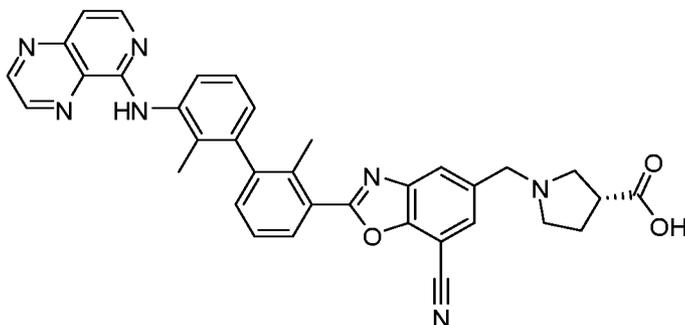
*Стадия 4: (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-*b*]пиазин-5-ил) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота*

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные

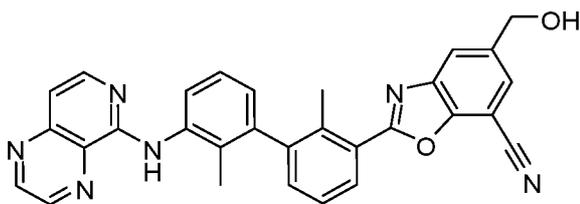
описанным для *Примера 1*, *Стадия 9*, с 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-карбальдегидом (продукт со *Стадии 3*) заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил) пиколинамид и (R)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пиперидин-2-карбоновую кислоту. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₀ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z=605,2; найдено 605,2.

Пример 12

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-ил) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



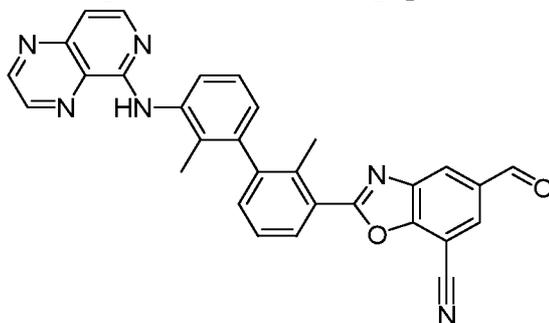
Стадия 1: 2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил)-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ила) бензо[d]оксазол-5-ил) метанола (*Пример 11*, продукт со *Стадии 2*, 14,7 мг, 0,029 ммоль), метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (2,3 мг, 2,9 мкмоль), тригидрата гексацианоферрата (II) калия (12,2 мг, 0,029 ммоль) и ацетата калия (5,7 мг, 0,058 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (250 мкл) и воды (250 мкл) перемешивали и нагревали при 100 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой,

экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0–8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₀H₂₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=499,2; найдено 499,2.

Стадия 2: 2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 10, Стадия 4, с 2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-иламино) бифенил-3-илом)-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, заменяющим (S)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ол. ЖХ-МС рассчитано для C₃₀H₂₁N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=497,2; найдено 497,2.

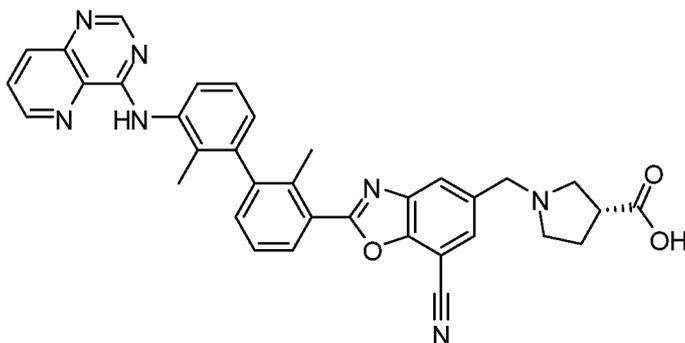
Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-ил) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 1, Стадия 9, с 2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-иламино) бифенил-3-илом)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрилом заменяющим N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(диметоксиметил) пиколинамид и (R)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пиперидин-2-карбоновую кислоту. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₀N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=596,2; найдено 596,2. ¹H ЯМР (600 МГц, 330 К, CD₃CN, с фильтром T2) δ 9,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=7,5, 1,4 Гц, 3H), 8,19 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,12–7,07 (м, 1H), 4,48

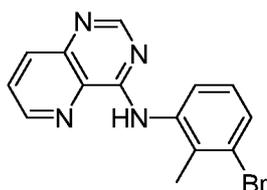
(д, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,70–3,49 (м, 2H), 3,49–3,28 (м, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,47–2,24 (м, 2H), 2,12 (с, 3H).

Пример 13

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино) дифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: N-(3-бром-2-метилфенил) пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин



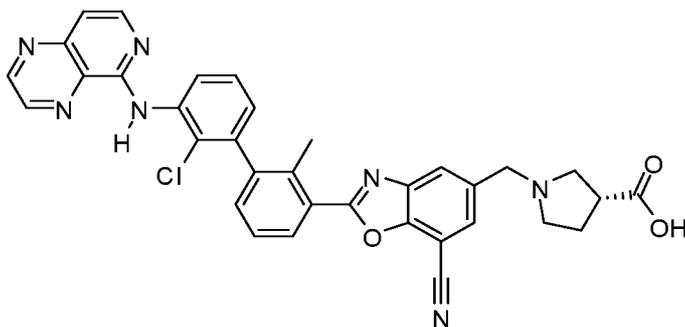
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 3, Стадия 2, с 4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидином заменяющим 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{12}BrN_4$ (M+H)⁺: m/z=315,0; найдено 315,0.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино) дифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

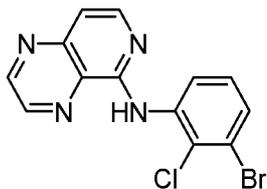
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12, с N-(3-бром-2-метилфенил) пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амином заменяющим N-(3-бром-2-метилфенил) пиридо[4,3-b]пиазин-5-амин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{30}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=596,2; найдено 596,2.

Пример 14

(R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо[4,3-b]пиазин-5-ил) бифенил-3-ил) -7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-пиридо[4,3-*b*]пиразин-5-амин



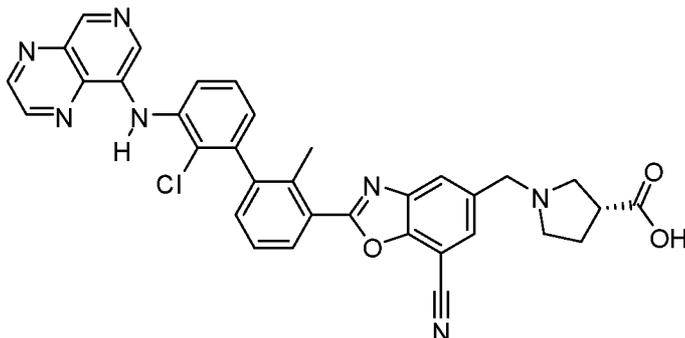
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 3, Стадия 2, с 3-бром-2-хлоранилином, заменяющим 3-бром-2-метиланилин, и 5-хлорпиридо[4,3-*b*]пиразином, заменяющим 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_9BrClN_4$ $(M+H)^+$: $m/z=335,0$; найдено 335,0.

Стадия 2: (*R*)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо[4,3-*b*]пиразин-5-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[*d*]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

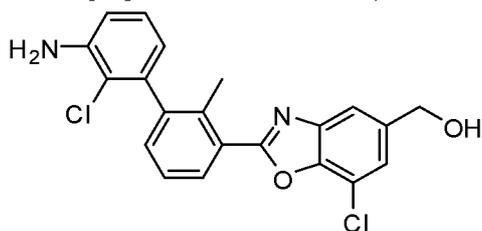
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12, с *N*-(3-бром-2-хлорфенил)пиридо[4,3-*b*]пиразин-5-амином заменяющим *N*-(3-бром-2-метилфенил)пиридо[4,3-*b*]пиразин-5-амин. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{27}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=616,2$; найдено 616,1.

Пример 15

(*R*)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо[3,4-*b*]пиразин-8-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[*d*]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

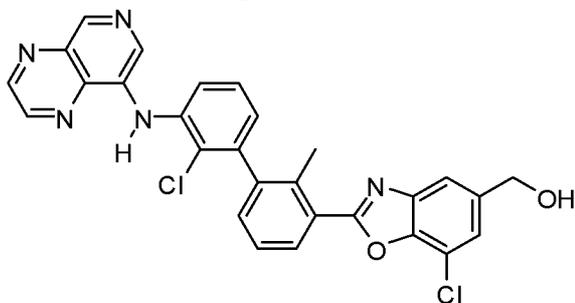


Стадия 1: (2-(3'-амино-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола



Смесь 3-бром-2-хлоранилина (222 мг, 1,08 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан)-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (535 мг, 0,977 ммоль), карбоната натрия (259 мг, 2,44 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (113 мг, 0,098 ммоль) в смеси воды (1,6 мл) и 1,4-диоксана (8,1 мл) продували N_2 и затем перемешивали при $100^\circ C$ в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали водой. Органические слои сушили над $MgSO_4$, и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный остаток, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% $MeOH/DXM$, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{17}Cl_2N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=399,1$; найдено 399,1.

Стадия 2: (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо[3,4-b]пиразин-8-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



В виалу, снабженную магнитной мешалкой, загружали (2-(3'-амино-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол (31 мг, 0,078 ммоль), 8-бромпиридо[3,4-b]пиразин (33 мг, 0,16 ммоль), трет-бутилат натрия (15 мг, 0,16 ммоль), (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (7,25 мг, 0,012 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (3,55 мг, 3,88 мкмоль). Смесь продували N_2 в течение 1 мин, и затем герметизировали. Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 1 часа. Раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем гасили

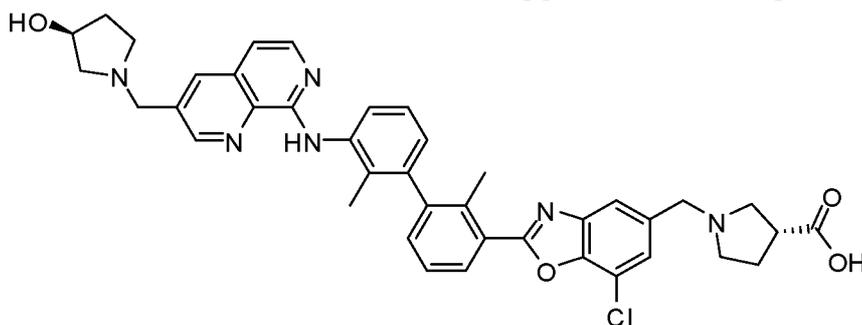
добавлением 1 М HCl (1 мл), разбавляли EtOAc и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃. После трехкратной экстракции EtOAc объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (0–10% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₀Cl₂N₅O₂ (M+H)⁺: m/z=528,1; найдено 528,2.

Стадия 3: (R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-8-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

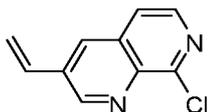
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12, с (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-8-иламино)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанолом заменяющим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на *Стадии 1*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₂₇ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z=616,2; найдено 616,2.

Пример 16

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



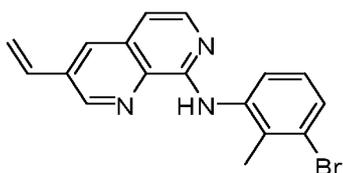
Стадия 1: 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин



Смесь 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (PharmaBlock, кат. № PVLJ2743: 1221 мг, 5,01 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (927 мг, 6,02 ммоль), карбоната натрия (1329 мг, 12,54 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (290 мг, 0,25 ммоль) в трет-бутаноле (12 мл) и воде (12 мл)

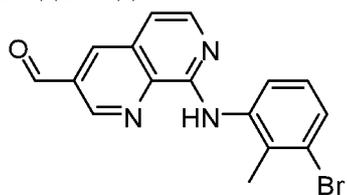
продували азотом и герметизировали. Перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₀H₈ClN₂ (M+H)⁺: m/z=191,0; найдено 191,0.

Стадия 2: N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин



Смесь 3-бром-2-метиланилина (139 мг, 0,74 ммоль), 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина (142 мг, 0,74 ммоль) и HCl в диоксане (4,0 М, 186 мкл, 0,74) ммоль) в трет-бутаноле (3,7 мл) нагревали при 130 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Реакцию гасили водным раствором NaHCO₃, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₁₇H₁₅BrN₃ (M+H)⁺: m/z=340,0; найдено 340,1.

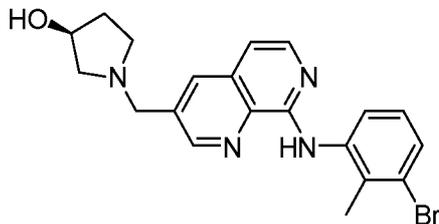
Стадия 3: 8-(3-бром-2-метилфениламин)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид



В виалу загружали N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин (281 мг, 0,826 ммоль), мешалку, 1,4-диоксан (6,2 мл) и воду (2,0 мл). К этой суспензии добавляли тетроксид осмия (4% масс./масс. в воде, 324 мкл, 0,041 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (883 мг, 4,13 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

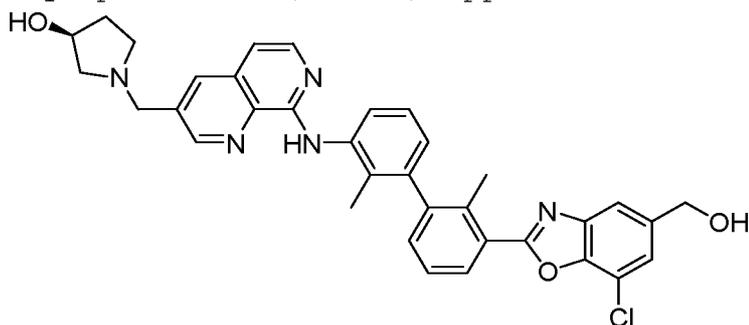
концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{13}BrN_3O$ (M+N)⁺: m/z=342,0; найдено 342,0.

Стадия 4: (S)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь 8 - ((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (2,09 г, 6,11 ммоль) и (S)-пирролидин-3-ола (1,06 г, 12,22 ммоль) в ДХМ (30,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,94 г, 9,16 ммоль) и уксусную кислоту (0,52 мл, 9,16 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4OH и экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{22}BrN_4O$ (M+N)⁺: m/z=413,0; найдено 413,1.

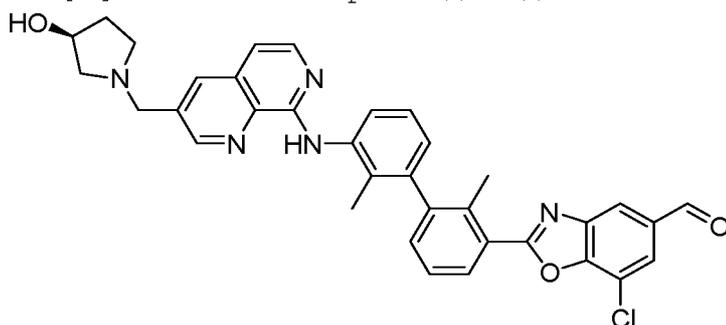
Стадия 5: (S)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь (S)-1-((8 - ((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (462 мг, 1,12 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (673 мг, 1,23 ммоль), карбоната натрия (296 мг, 2,79 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (129 мг, 0,112 ммоль) в воде (1,9 мл) и 1,4-диоксане (9,3 мл) продували N_2 и затем перемешивали при $100^\circ C$ в течение 4 часов. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали H₂O. Органические слои сушили над MgSO₄, и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью от 0 до 12% MeOH/ДХМ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₃ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=606,2; найдено 606,4.

Стадия 6: (S)-7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



Суспензию (S)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (35 мг, 0,058 ммоль) и диоксида марганца (100 мг, 1,16 ммоль) в ДХМ (580 мкл) перемешивали при 45 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через короткий слой целита и затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₁ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=604,2; найдено 604,4.

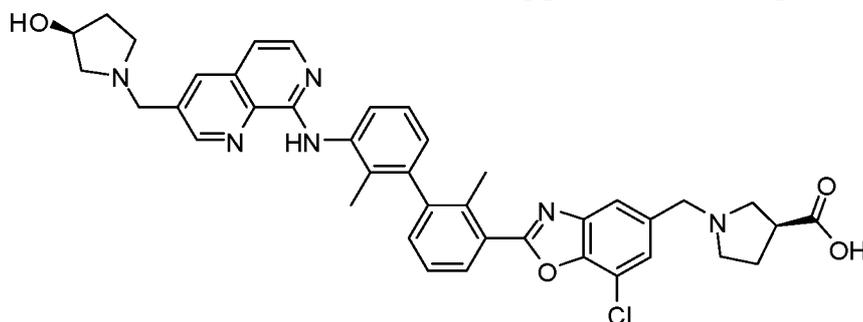
Стадия 7: (R)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (S)-7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (31 мг, 0,051 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (17,7 мг, 0,154 ммоль) и триэтиламина (21,5 мкл, 0,154 ммоль) в ДХМ (500 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (32,6 мг, 0,154 ммоль) и уксусную кислоту (8,81 мкл, 0,154 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,3. ¹H ЯМР (400 МГц, 330К, CD₃CN) δ 9,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,93-7,78 (м, 3H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 3H), 7,29-7,18 (м, 2H), 4,63-4,55 (м, 3H), 4,44 (с, 2H), 3,58-3,34 (м, 9H), 2,53 (с, 3H), 2,45-2,28 (м, 3H), 2,10-2,05 (м, 4H).

Пример 17

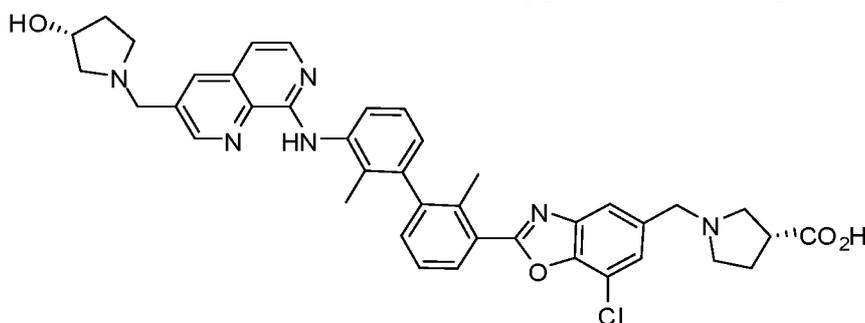
(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 16, с (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,3.

Пример 18

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

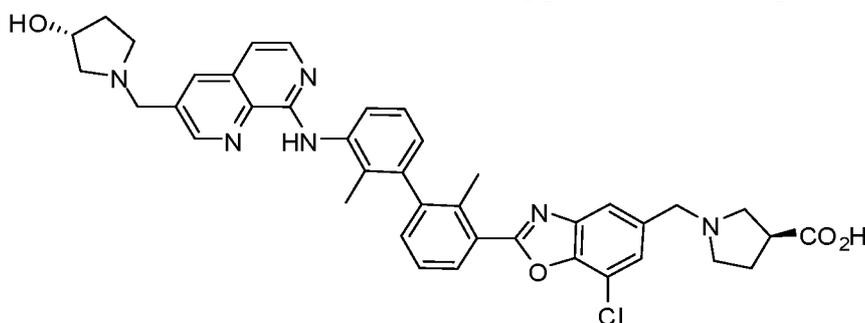


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 16, с (R)-пирролидин-3-олом заменяющим (S)-пирролидин-3-ол на Стадии 4. На последней стадии,

реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 10,84–10,49 (м, 1H), 10,43–10,21 (м, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 2H), 8,03 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,79 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,52 (уш., 1H), 4,84–4,36 (м, 5H), 3,76–3,07 (м, 9H), 2,48 (с, 3H), 2,44–2,15 (м, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,03–1,80 (м, 1H).

Пример 19

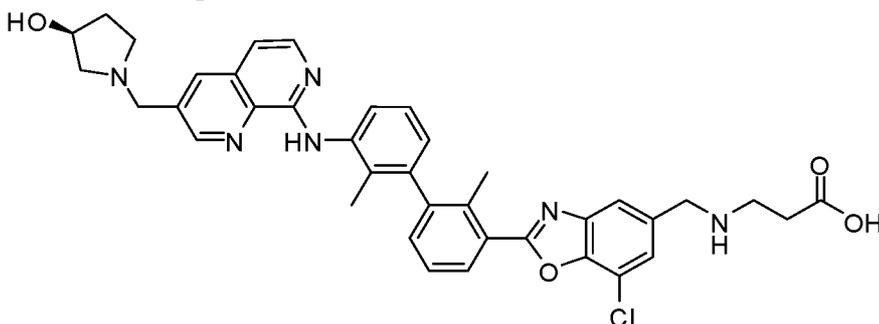
(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 16, с (R)-пирролидин-3-олом заменяющим (S)-пирролидин-3-ол на Стадии 4 и (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 7. На последней стадии, реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,3.

Пример 20

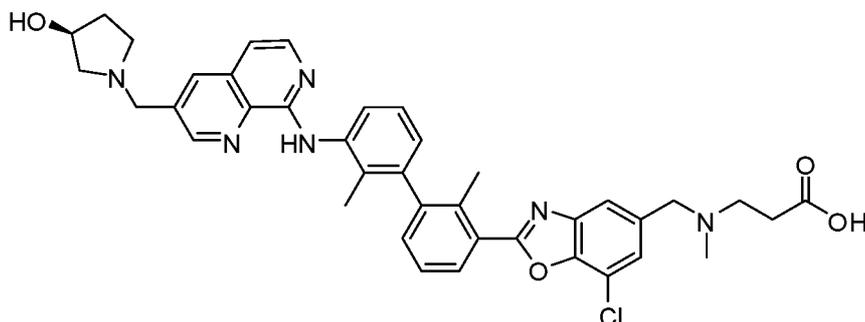
(S)-3-((7-хлор-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метиламино) пропановая кислота



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 16*, с 3-аминопропановой кислотой замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₈H₃₈ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z=677,3; найдено 677,3.

Пример 21

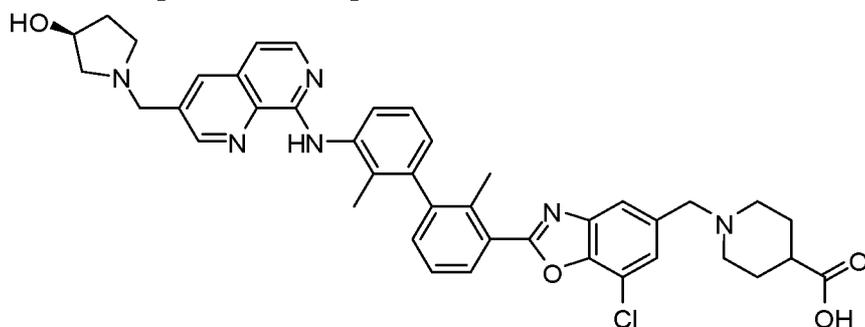
(*S*)-3-((7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил(метил)амино)пропановая кислота



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 16*, с 3-(метиламино)пропановой кислотой замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₄₀ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z=691,3; найдено 691,2.

Пример 22

(*S*)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

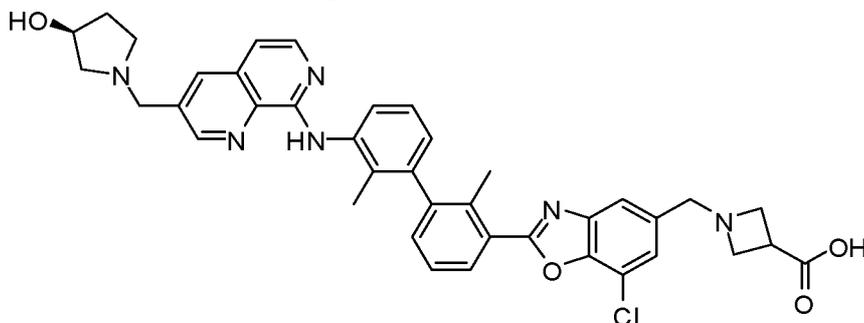


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 16*, с пиперидин-4-карбоновой кислотой замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали

препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₂ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z=717,3; найдено 717,3.

Пример 23

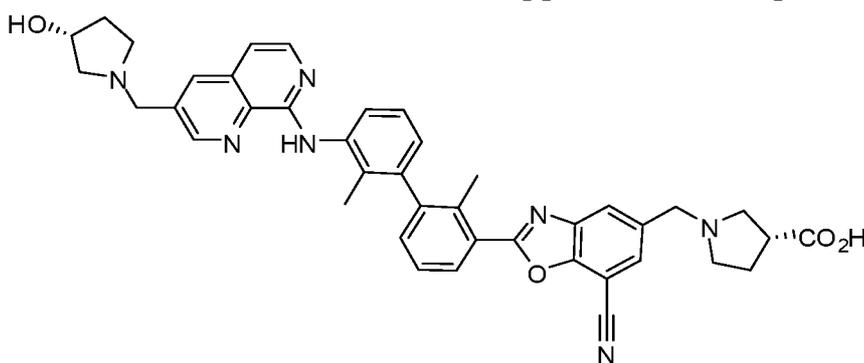
(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



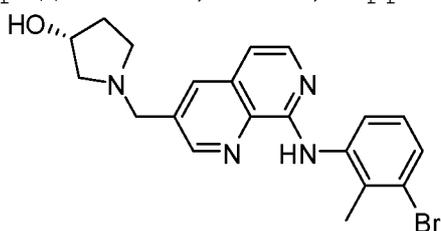
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 16*, с азетидин-3-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₃₈ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z=689,3; найдено 689,3.

Пример 24

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

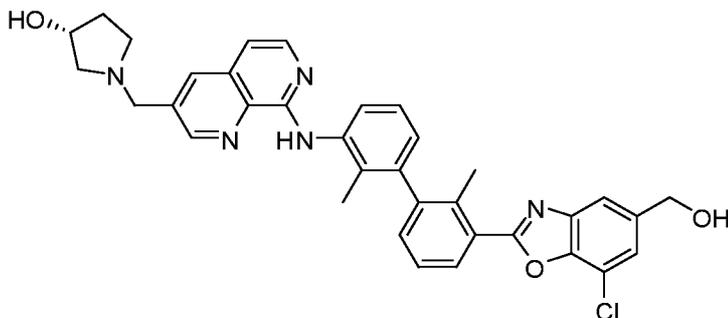


Стадия 1: (R)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



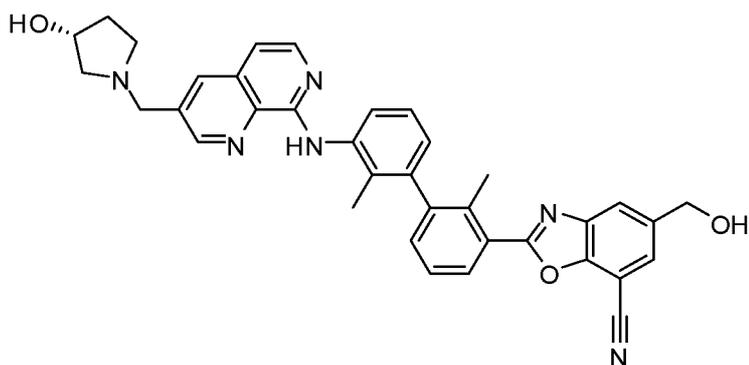
Смесь 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (Пример 16, Стадия 3: 102 мг, 0,298 ммоль) и (R)-пирролидин-3-ола (51,9 мг, 0,596 ммоль) в ДХМ (1490 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (95 мг, 0,447 ммоль) и уксусную кислоту (25,0 мкл, 0,447 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4OH и затем экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над MgSO_4 , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=413,1$; найдено 413,1.

Стадия 2: (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



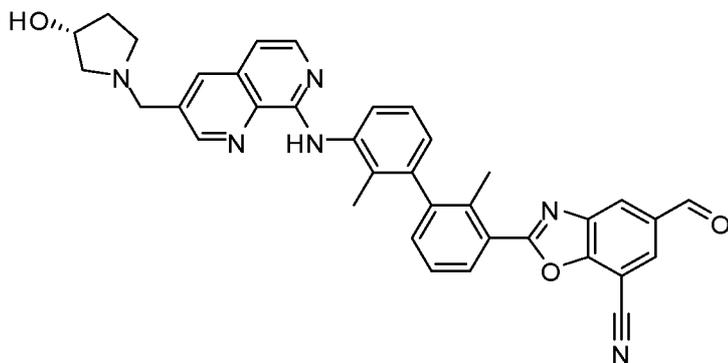
Смесь (R)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (419 мг, 1,01 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 611 мг, 1,12 ммоль), карбоната натрия (269 мг, 2,53 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (117 мг, 0,101 ммоль) в воде (1,7 мл) и 1,4-диоксане (8,4 мл) продували N_2 и затем перемешивали при 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали H_2O . Органические слои сушили над MgSO_4 , и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью от 0 до 15% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=606,2$; найдено 606,4.

Стадия 3: (R)-5-(гидроксиметил)-2-(3'-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (R)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) амино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-ола (79 мг, 0,13 ммоль), метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (10,4 мг, 0,013 ммоль), тригидрата гексацианоферрата калия (II) (55,1 мг, 0,130 ммоль) и ацетата калия (2,6 мг, 0,026 ммоль) в 1,4-диоксане (650 мкл) и воде (650 мкл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=597,3; найдено 597,2.

Стадия 4: (R)-5-формил-2-(3'-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Суспензию (R)-5-(гидроксиметил)-2-(3'-((3-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (72 мг, 0,12 ммоль) и диоксида марганца (231 мг, 2,65 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) перемешивали при 45 °C в течение 25 мин. Реакционную

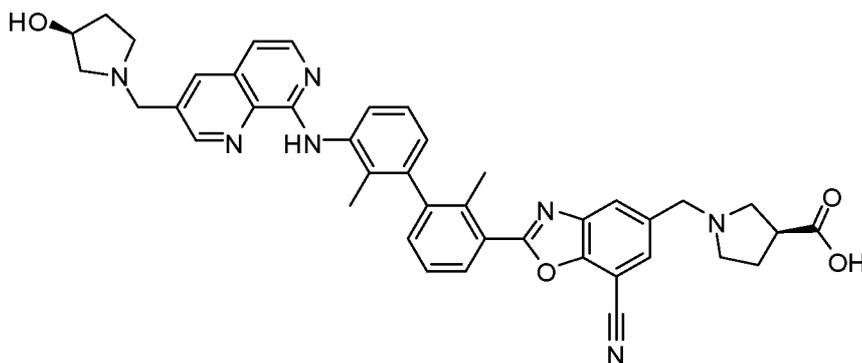
смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через короткий слой целита и затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{31}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=595,2; найдено 595,2.

Стадия 5: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (R)-5-формил-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (72 мг, 0,12 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (27,9 мг, 0,242 ммоль) и триэтиламина (34 мкл, 0,24 ммоль) в ДХМ (800 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (38,5 мг, 0,182 ммоль) и уксусную кислоту (10,5 мкл, 0,18 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,07 (с, 1H), 8,55-8,48 (м, 1H), 8,40 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,25-8,10 (м, 3H), 8,04 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,86-4,36 (м, 5H), 3,88-3,00 (м, 9H), 2,49 (с, 3H), 2,42-2,15 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 2,02-1,80 (м, 2H).

Пример 25

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

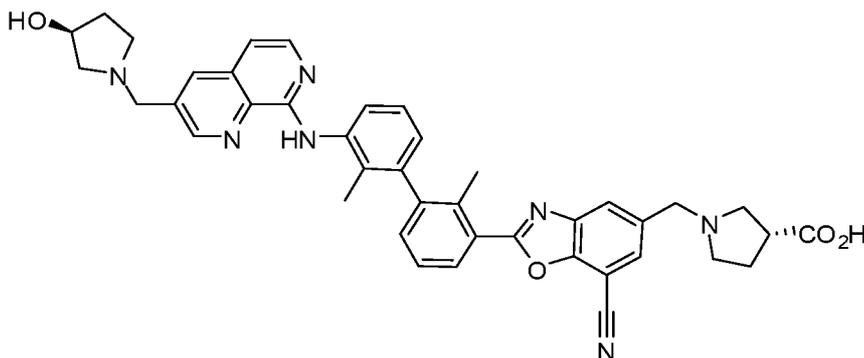


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные

описанным для *Примера 24*, с (*S*)-пирролидин-3-олом заменяющим (*R*)-пирролидин-3-ол на *Стадии 1* и (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислотой замещающей (*S*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 5*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+N)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,14 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02-7,87 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,27 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,85-4,39 (м, 5H), 3,79-3,09 (м, 9H), 2,50 (с, 3H), 2,44-2,07 (м, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,94-1,83 (м, 1H).

Пример 26

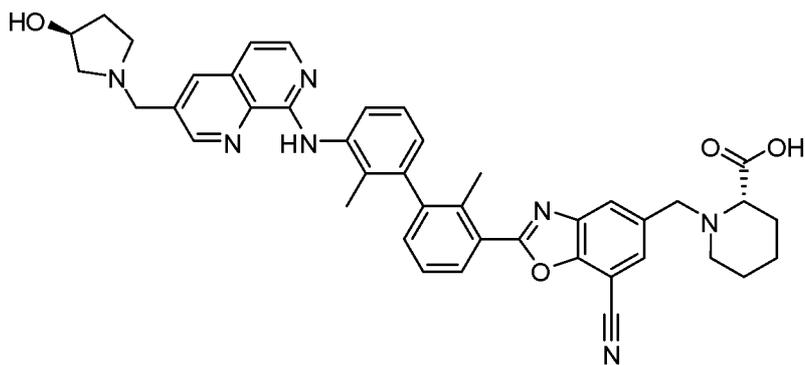
(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((*S*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 24*, с (*S*)-пирролидин-3-олом заменяющим (*R*)-пирролидин-3-ол на *Стадии 1*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+N)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,13 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,42-8,35 (м, 1H), 8,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,03-7,86 (м, 2H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=14,9, 7,2 Гц, 2H), 7,26 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,81-4,40 (м, 5H), 3,79-3,07 (м, 9H), 2,49 (с, 3H), 2,28-1,87 (м, 4H), 2,02 (с, 3H).

Пример 27

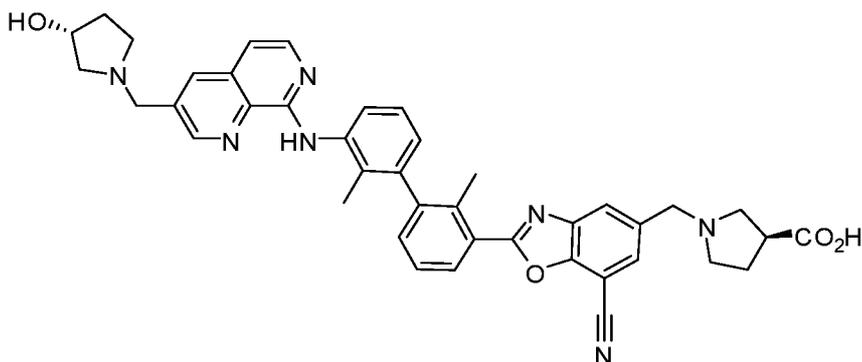
(*S*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((*S*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 24*, с (S) пирролидин-3-олом заменяющим (R)-пирролидин-3-ола на *Стадии 1* и (S)-пиперидин-2-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 5*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₂H₄₂N₇O₄ (M+N)⁺: m/z=708,3; найдено 708,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,10 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,95 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,81-4,57 (м, 3H), 4,55-4,28 (м, 2H), 4,03 (с, 1H), 3,73-2,96 (м, 6H), 2,49 (с, 3H), 2,36-2,12 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,99-1,43 (м, 6H).

Пример 28

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

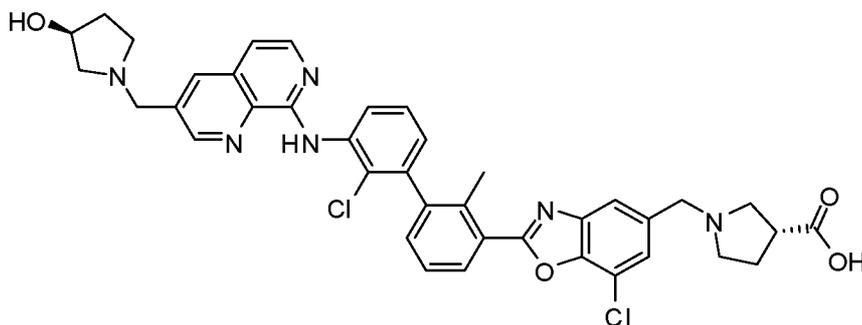


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 24*, с (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 5*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄

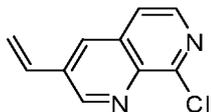
(M+H)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,09 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 8,17-8,06 (м, 2H), 8,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,82-4,37 (м, 5H), 3,77-3,06 (м, 9H), 2,50 (с, 3H), 2,43-1,82 (м, 4H), 2,06 (с, 3H).

Пример 29

(R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

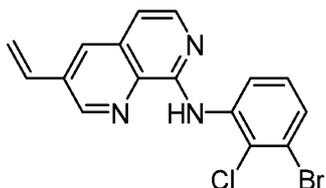


Стадия 1: 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин



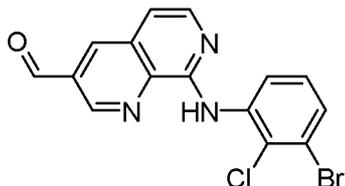
Смесь 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (PharmaBlock, кат. № PVLJ2743: 770 мг, 3,16 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (584 мг, 3,79 ммоль), карбоната натрия (838 мг, 7,91 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (183 мг, 0,158 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл) и воде (8 мл) продували азотом и герметизировали. Перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₀H₈ClN₂ (M+H)⁺: m/z=191,0; найдено 191,0.

Стадия 2: N-(3-бром-2-хлорфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин



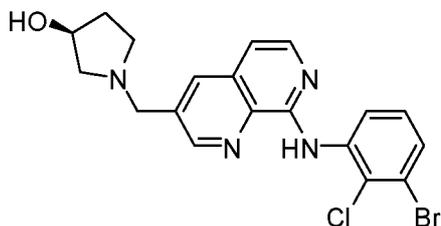
Смесь 3-бром-2-хлоранилина (536 мг, 2,59 ммоль), 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина (471 мг, 2,47 ммоль) и HCl в диоксане (618 мкл, 2,47 ммоль) в трет-бутанол (12,4 мл) нагревали при 120 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, затем гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₆H₁₂BrClN₃ (M+H)⁺: m/z=360,0; найдено 360,0.

Стадия 3: 8-(3-бром-2-хлорфениламин)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид



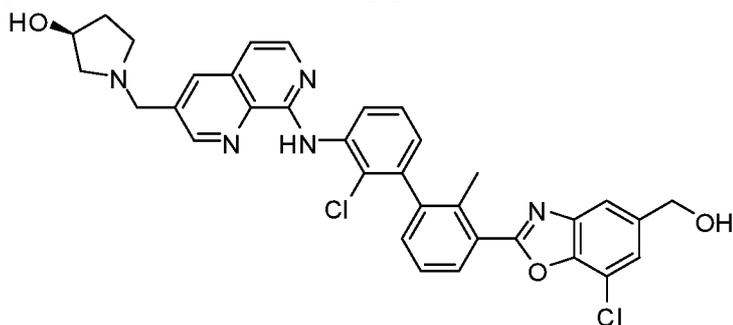
К раствору N-(3-бром-2-хлорфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амина (135 мг, 0,374 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) и воде (0,9 мл) и добавляли тетроксид осмия (4% масс./масс. в воде, 147 мкл, 0,019 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (400 мг, 1,872 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₀BrClN₃O (M+H)⁺: m/z=362,0; найдено 362,0.

Стадия 4: (S)-1-((8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь 8 - ((3-бром-2-хлорфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (384 мг, 1,06 ммоль) и (S)-пирролидин-3-ола (185 мг, 2,12 ммоль) в ДХМ (5,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (337 мг, 1,59 ммоль) и уксусную кислоту (91 мкл, 1,59 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4OH и экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над MgSO_4 , затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 8% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=433,0$; найдено 433,0.

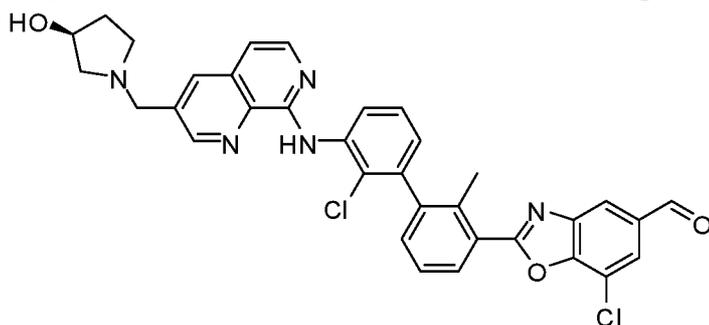
Стадия 5: (S)-1-((8-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь (S)-1-((8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (10,3 мг, 0,024 ммоль) (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 9,5 мг, 0,024 ммоль), карбоната натрия (6,30 мг, 0,059 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (2,75 мг, 2,377 мкмоль) в воде (40 мкл) и 1,4-диоксане (200 мкл) продували N_2 и затем перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали H_2O . Органические слои сушили над MgSO_4 , и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью от 0 до 15% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=626,2$; найдено 626,2.

Стадия 6: (S)-7-хлор-2-(2'хлор-3'-(3-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2-

метилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



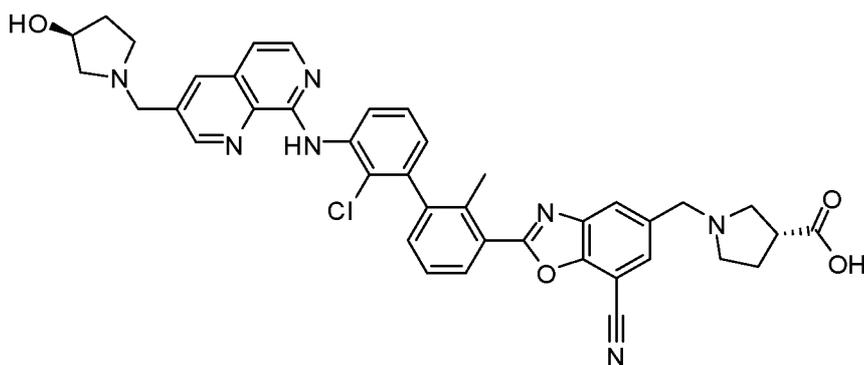
Суспензию (S)-1-((8-((2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил) амино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-ола (4,9 мг, 7,8 мкмоль) и диоксида марганца (17 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (80 мкл) перемешивали при 45 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали через короткий слой целита и затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{28}Cl_2N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=624,2; найдено 624,3.

Стадия 7: (R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

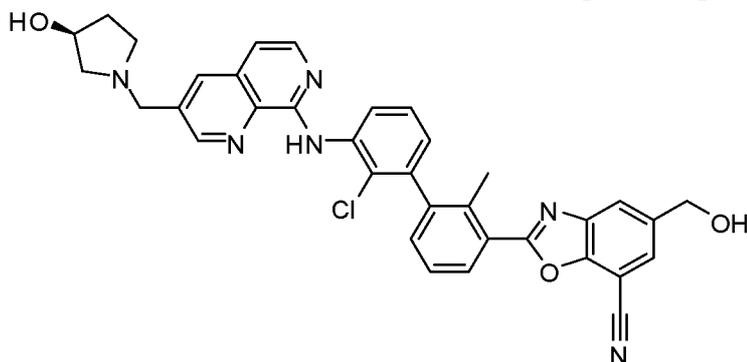
Смесь (S)-7-хлор-2-(2'-хлор-3'-((3-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-ил) амино) -2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (4,5 мг, 7,2 мкмоль), триэтиламина (3,0 мкл, 0,022 ммоль) и (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,5 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (75 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,5 мг, 0,022 ммоль) и уксусную кислоту (1,2 мкл, 0,022 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{37}Cl_2N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=723,2; найдено 723,2.

Пример 30

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

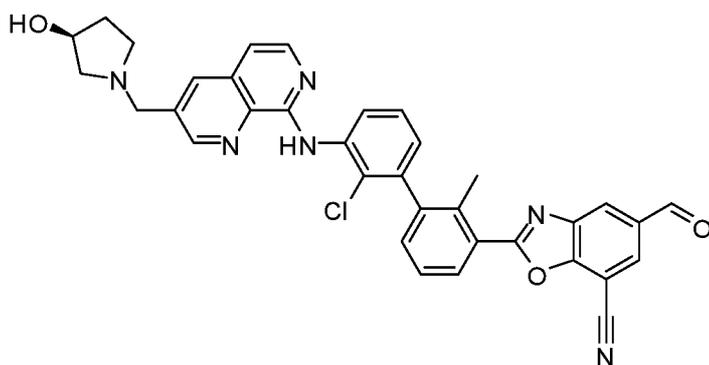


Стадия 1: (S)-2-(2'-хлор-3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (S)-1-((8-((2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (Пример 29, Стадия 5): 114 мг, 0,182 ммоль), метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (14,4 мг, 0,018 ммоль), тригидрата гексацианоферрата (II) калия (77 мг, 0,18 ммоль) и ацетата калия (3,6 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (910 мкл) и воде (910 мкл) перемешивали и нагревали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (0-8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₀ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z=617,2; найдено 617,4.

Стадия 2: (S)-2-(2'-хлор-3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



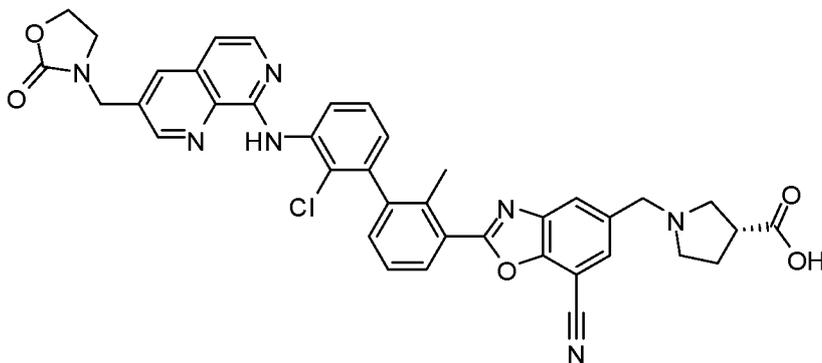
Суспензию (S)-2-(2'-хлор-3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (64 мг, 0,104 ммоль) и диоксида марганца (198 мг, 2,28 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) перемешивали при 45 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали через короткий слой целита и затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=615,2; найдено 615,2.

Стадия 3: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-((3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

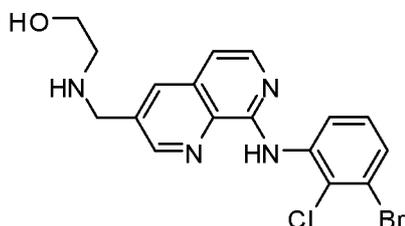
Смесь (S)-2-(2'-хлор-3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (53,2 мг, 0,086 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (29,9 мг, 0,259 ммоль) и триэтиламина (36 мкл, 0,259 ммоль) в ДХМ (580 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (55,0 мг, 0,259 ммоль) и уксусную кислоту (14,8 мкл, 0,259 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{37}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=714,3; найдено 714,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 10,00 (с, 1H), 9,12-9,06 (м, 1H), 9,05-9,01 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,30-8,19 (м, 2H), 8,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 1H), 7,11 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 4,82-4,36 (м, 5H), 3,73-3,07 (м, 9H), 2,51 (с, 3H), 2,44-1,82 (м, 4H).

Пример 31

(R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

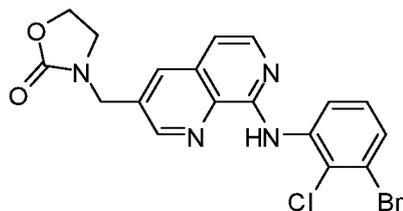


Стадия 1: 2-((8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метиламино) этанол



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 29, с 2-аминоэтанолом заменяющим (S)-пирролидин-3-ол на Стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{17}BrClN_4O$ (M+H)⁺: m/z=407,0; найдено 407,0.

Стадия 2: 3-((8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил) оксазолидин-2-он



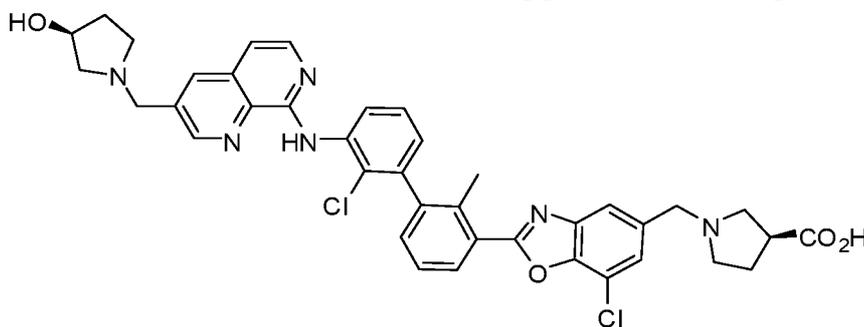
К раствору 2-(((8-(3-бром-2-хлорфенил) амино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил) амино) этан-1-ола (30 мг, 0,075 ммоль) и 1,8-диазабицикло [5.4.0]ундец-7-ена (17,8 мкл, 0,12 ммоль) в ДХМ (750 мкл) добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (15,7 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% MeOH в ДХМ). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{15}BrClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=433,0; найдено 433,1.

Стадия 3: (R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 24*, *Стадии 2-5*, с 3-((8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил) оксазолидин-2-один заменяющим (R)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол на *Стадии 2*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{33}ClN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z=714,2; найдено 714,2.

Пример 32

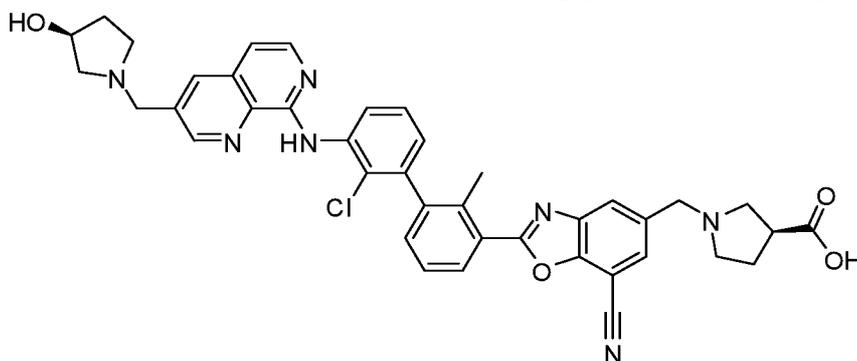
(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 29*, с (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{37}Cl_2N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=723,2; найдено 723,2.

Пример 33

(S)-1-((2-(2'-хлоро-3'-(3-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

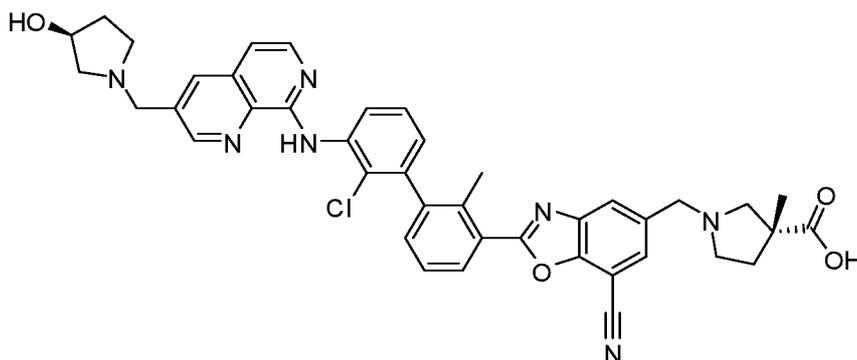


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для *Примера 30*, с (S)-пирролидин-3-

карбоновой кислотой замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 3. На последней стадии, реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₀H₃₇ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=714,3; найдено 714,3.

Пример 34

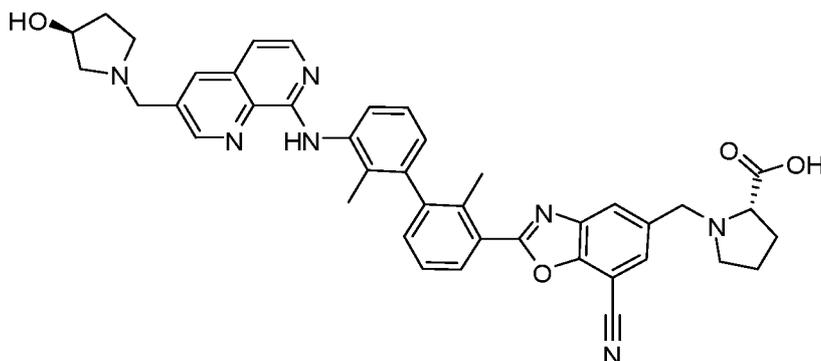
(*R*)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 30, с (*R*)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислотой (J & W Pharmed, # 75R0495) замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 3. На последней стадии, реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₃₉ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=728,3; найдено 728,3.

Пример 35

(*S*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота

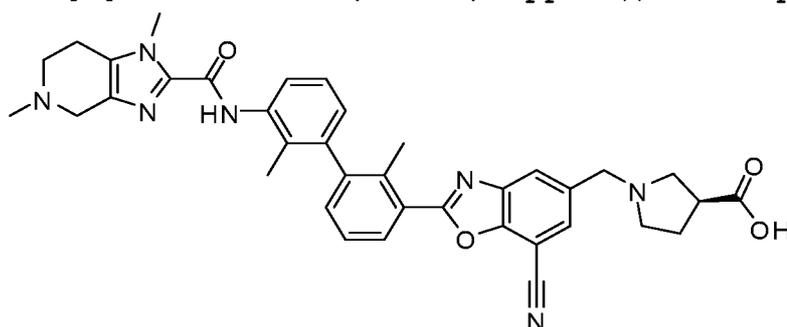


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24, с (*S*) пирролидин-3-олом заменяющим

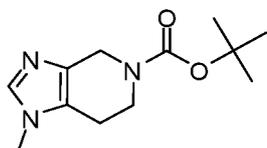
(R)-пирролидин-3-ола на Стадии 1 и (S)-пирролидин-2-карбоновой кислотой замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3.

Пример 36

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

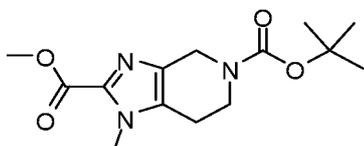


Стадия 1: трет-бутил-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (Accela, cat # SY032476: 2,0 г, 14,58 ммоль), (Boc)₂O (3,38 мл, 14,58 ммоль) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=238,2; найдено 238,2.

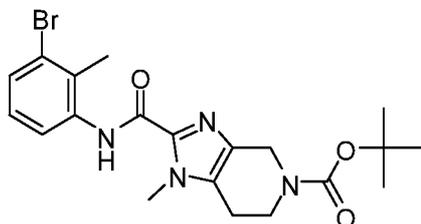
Стадия 2: 5-трет-бутил-2-метил 1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилат



n-Бутиллитий в гексане (2,5 М, 7,00 мл, 17,49 ммоль)

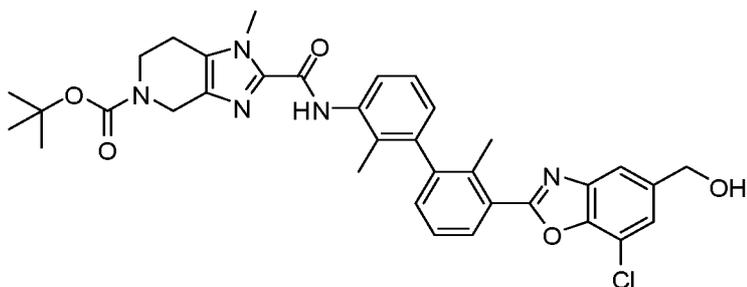
добавляли к холодному ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) раствору неочищенного продукта со Стадии 1 в тетрагидрофуране (60,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут перед добавлением метилхлорформиата (1,7 мл, 21,9 ммоль). После перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0–100% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=296,2$; найдено 296,3.

Стадия 3: трет-бутил 2-(3-бром-2-метилфенилкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



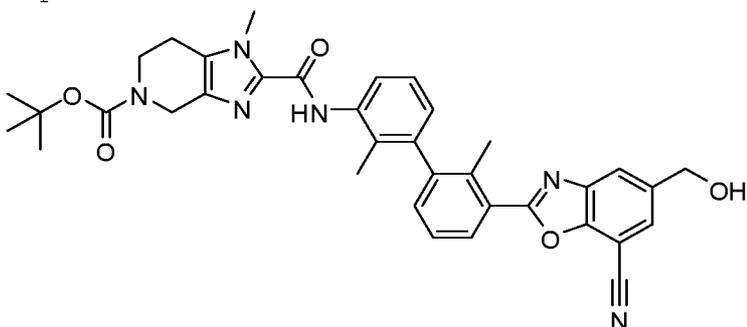
трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 М, 3,39 мл, 3,39 ммоль) добавляли к раствору 5-трет-бутил 2-метил 1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилата (500 мг, 1,69 ммоль) и 3-бром-2-метиланилина (1,69 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (720 мг, 95%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=449,1$; найдено 449,1.

Стадия 4: трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-метилфенил) карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (400 мг, 0,89 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил) бензо[d] оксазол-5-ил) метанола (Пример 1, Стадия 5) 356 мг, 0,89 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (103 мг, 0,089 ммоль) и карбоната натрия (236 мг, 2,23 ммоль) в воде (1,5 мл) и 1,4-диоксане (7,5 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 50% этилацетата в гексанах, с получением желаемого продукта (350 мг, 61%). ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₇ClN₅O₅ (M+H)⁺: m/z=642,3; найдено 642,3.

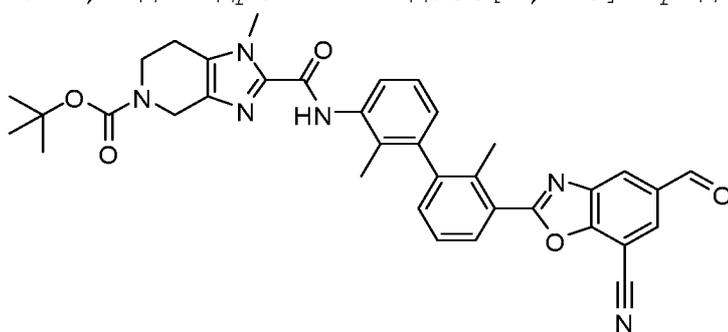
Стадия 5: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил) бензо[d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (350 мг, 0,545 ммоль), метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (43,3 мг,

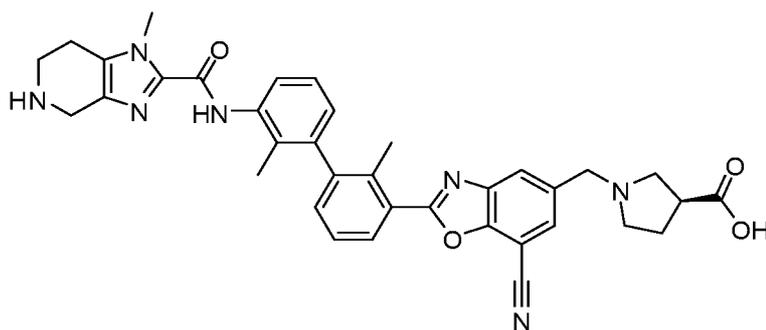
0,055 ммоль), тригидрата гексацианоферрата (II) калия (230 мг, 0,545 ммоль) и ацетат калия (10,70 мг, 0,109 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) и воде (4,5 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₇N₆O₅ (M+H)⁺: m/z=633,4; найдено 633,3.

Стадия 6: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Суспензия трет-бутил 2 - ((3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (345 мг, 0,545 ммоль) и диоксида марганца (948 мг, 10,91 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) перемешивали при 45 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через короткий слой целита и затем концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₅N₆O₅ (M+H)⁺: m/z=631,3; найдено 631,3.

Стадия 7: (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



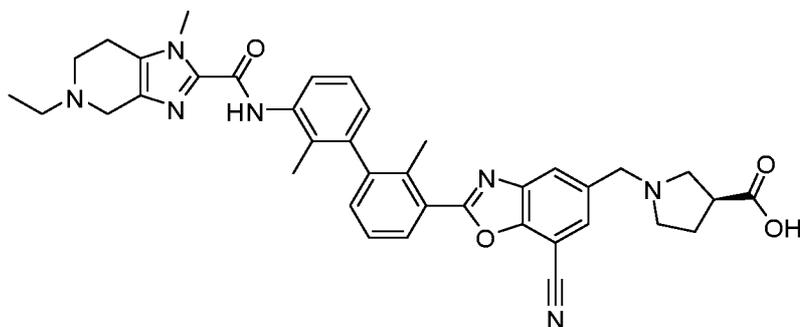
Смесь трет-бутил 2-((3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ила)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (200 мг, 0,317 ммоль) и (S)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,951 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (202 мг, 0,951 ммоль) и уксусную кислоту (54,5 мкл, 0,951 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение 1 часа добавляли 2 н. HCl в воде (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с рН 2 (MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₆N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=630,3; найдено 630,4.

Стадия 8: (S)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Триацетоксиборгидрид натрия (32,7 мг, 0,154 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты 3ТФК (50 мг, 0,051 ммоль) и 37% масс. формальдегида в воде (38,3 мкл, 0,515 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляют MeOH и очищают препаративной ВЭЖХ с рН 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9,24 (с, 1H), 8,27-8,22 (м, 2H), 7,98-7,95 (м, 1H), 7,54 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,7, 7,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,30-4,15 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,67-3,45 (м, 4H), 3,44-3,26 (м, 3H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,43-2,20 (м, 2H), 2,06 (с, 3H). ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₈N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=644,3; найдено 644,3.

Пример 37

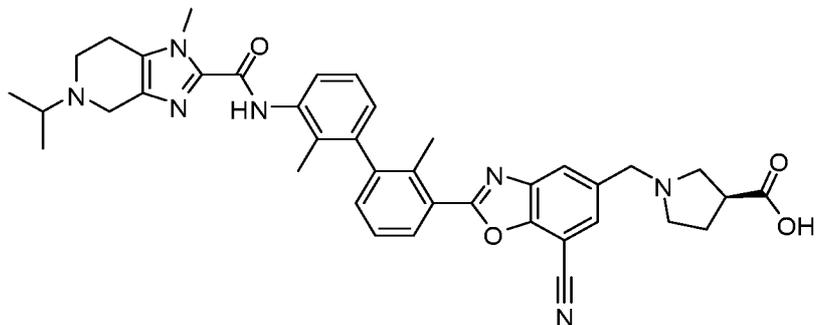
(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, 3ТФК (Пример 36, Стадия 7; 10 мг, 10,29 мкмоль) и ацетальдегида (1,360 мг, 0,031 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,54 мг, 0,031 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=658,3; найдено 658,4.

Пример 38

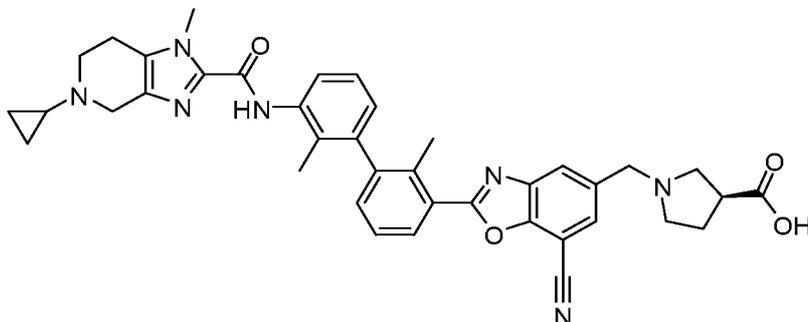
(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Суспензию (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты 3ТФК (Пример 36, Стадия 7; 10 мг, 10,27 мкмоль), 2-йодпропана (5,24 мг, 0,031 ммоль) и карбоната калия (7,1 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (0,1 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{42}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=672,3; найдено 672,3.

Пример 39

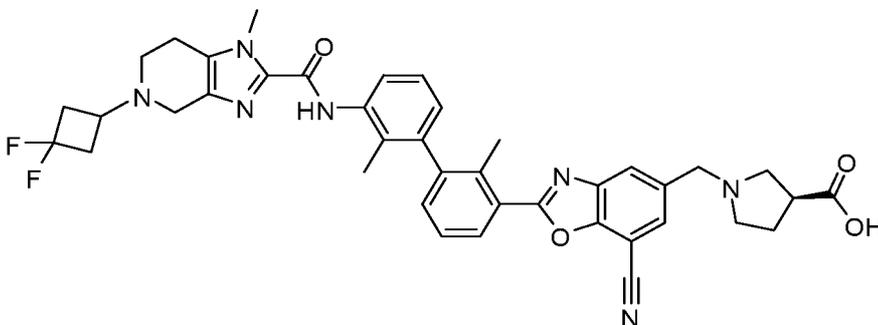
(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-циклопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Суспензию (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, 3ТФК (Пример 36, Стадия 7; 10 мг, 10,27 мкмоль), бромциклопропана (12,42 мг, 0,103 ммоль), йодида калия (5,11 мг, 0,031 ммоль) и карбоната калия (7,1 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (50 мкл) перемешивали при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₄₀N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=670,3; найдено 670,4.

Пример 40

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

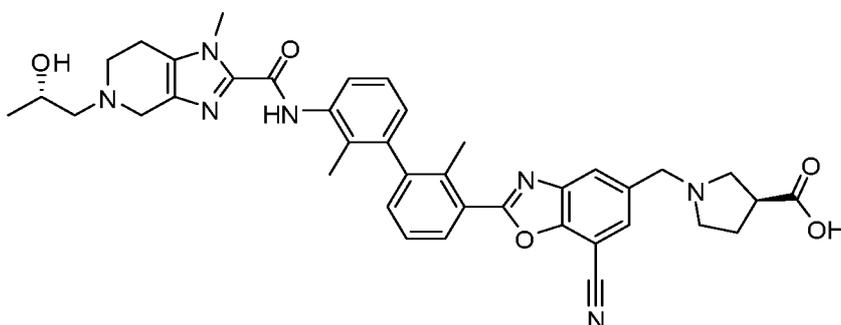


Суспензию (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, 3ТФК (Пример 36, Стадия 7; 10 мг, 10,27 мкмоль), 3-бром-1,1-дифторциклобутана (5,27 мг, 0,031 ммоль),

йодида калия (5,11 мг, 0,031 ммоль) и карбоната калия (7,10 мг, 0,051 ммоль) в ДМФА (0,2 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₀H₄₀F₂N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=720,3; найдено 720,4.

Пример 41

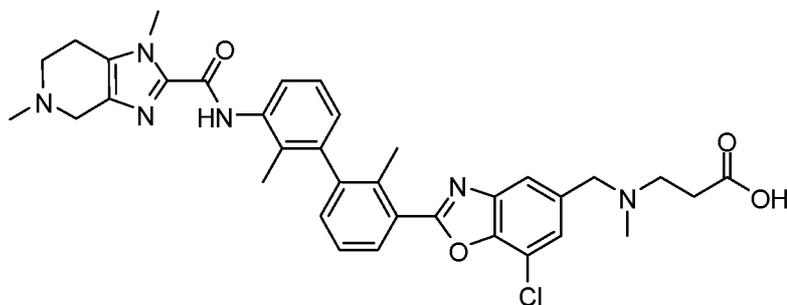
(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



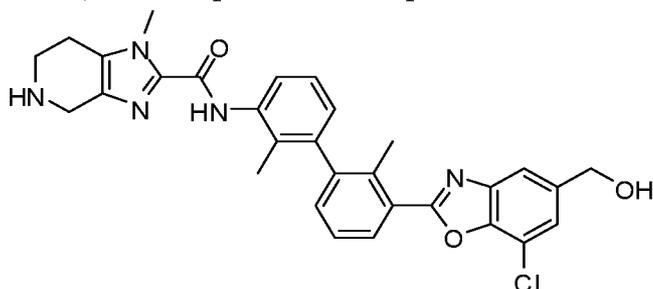
Раствор (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, 3ТФК (Пример 36, Стадия 7; 10 мг, 10,29 мкмоль), (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя (5,81 мг, 0,031 ммоль) и основания Хюнига (5,39 мкл, 0,031 ммоль) в ТГФ (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,54 мг, 0,031 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов добавляли 2 Н водный раствор HCl (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₄₂N₇O₅ (M+H)⁺: m/z=688,3; найдено 688,4.

Пример 42

3-((7-хлор-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)(метил)амино)пропановая кислота

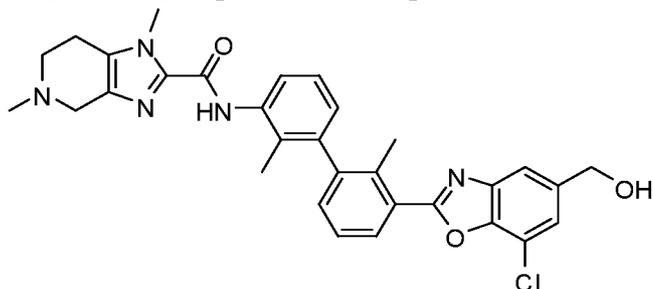


Стадия 1: N-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



К раствору трет-бутил 2-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 36, Стадия 4; 121 мг, 0,188 ммоль) в ДХМ (1,9 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (360 мкл, 4,7 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Затем смесь упаривали и повторно растворяли в ДХМ, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат упаривали, получая неочищенное вещество, которое использовали непосредственно для следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=542,2$; найдено 542,2.

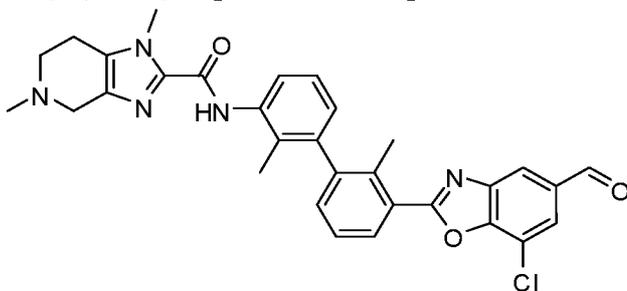
Стадия 2: N-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



Смесь N-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-

2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид и параформальдегида (8,5 мг, 0,28 ммоль) в ДХМ (1,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (60 мг, 0,28 ммоль) и уксусную кислоту (16,0 мкл, 0,28 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли водный раствор NH₄OH и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, а затем фильтровали. Фильтрат упаривали и неочищенное вещество использовали непосредственно для следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₃₁H₃₁ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=556,2; найдено 556,3.

Стадия 3: N-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 36, Стадия 6 с N-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидом, замещающим трет-бутил 2-((3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат. ЖХ-МС рассчитано для C₃₁H₂₉ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z=554,2; найдено 554,3.

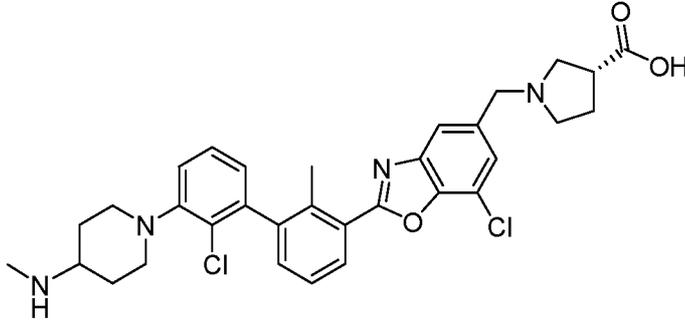
Стадия 4: 3-(((7-хлор-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)(метил)амино)пропановая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 36, Стадия 7 с 3-(метиламино)пропановой кислотой замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₈ClN₆O₄ (M+H)⁺: m/z=641,3;

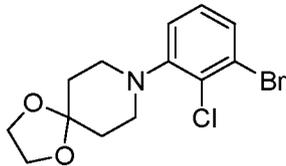
найдено 641,3.

Пример 43

(R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

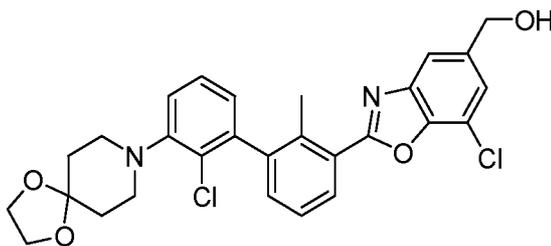


Стадия 1: 8-(3-бром-2-хлорфенил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан



Смесь 1,3-дибром-2-хлорбензола (2,20 г, 8,80 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (1,260 г, 8,80 ммоль), ацетата палладия (II) (0,20 г, 0,88 ммоль), (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила (0,55 г, 0,88 ммоль) и карбоната цезия (7,17 г, 22,01 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) помещали в виалу и перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc, и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (элюируя EtOAc/Смесь изомеров гексана 0%-100%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{16}BrClNO_2$ (M+H)⁺: m/z=332,0; найдено 332,1.

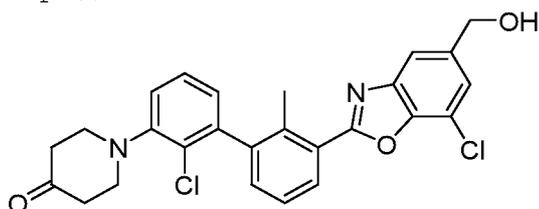
Стадия 2: (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



Смесь 8-(3-бром-2-хлорфенил)-1,4-диокса-8-

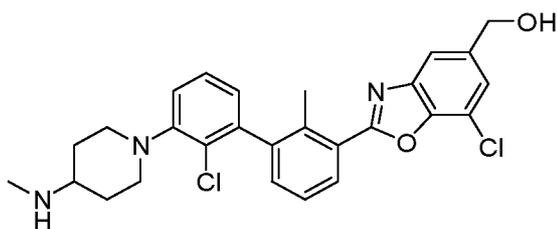
азаспиро[4.5]декана (83 мг, 0,25 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5; 100 мг, 0,250 ммоль), натрий карбоната (53,0 мг, 0,500 ммоль), и тетракис(трифенилафосфин)палладия (29 мг, 0,025 ммоль) в смеси вода (500 мкл) и 1,4-диоксан (4500 мкл) продували N₂, а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя EtOAc/Смесь изомеров гексана, 0-100%) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₂₇Cl₂N₂O₄ (M+N)⁺: m/z=525,1; найдено 525,1.

Стадия 3: 1-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)пиперидин-4-он



К раствору (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (320 мг, 0,67 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли 5 мл 1N HCl при комнатной температуре, смесь перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Затем в реакционной смеси добавляли твердый NaHCO₃. Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₆H₂₃Cl₂N₂O₃ (M+N)⁺: m/z=481,1; найдено 481,1.

Стадия 4: (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол

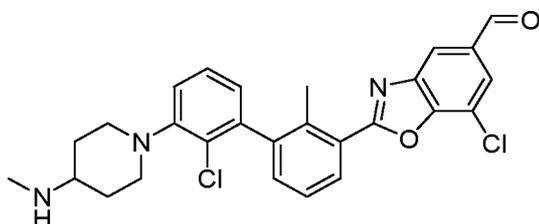


Смесь

1-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-

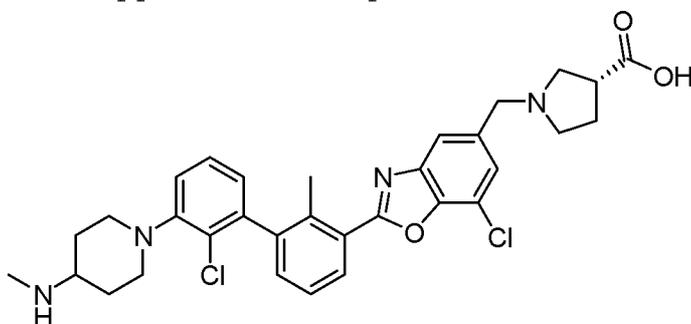
(гидроксиметил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'-метилбифенил-3-ил) пиперидин-4-она (31 мг, 0,06 ммоль) и метиламина в ТГФ (60 мкл, 0,13 ммоль) в ДХМ (500 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (27 мг, 0,13 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и упаривали, и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюируя MeOH/ДХМ, 0-50%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{28}Cl_2N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=496,1; найдено 496,2.

Стадия 5: 7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино) пиперидин-1-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-карбальдегид



К (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино) пиперидин-1-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метанолу (20 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) одной порцией при комнатной температуре добавляли MnO_2 (79 мг, 0,91 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{26}Cl_2N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=494,1; найдено 494,2.

Стадия 6: (R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино) пиперидин-1-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

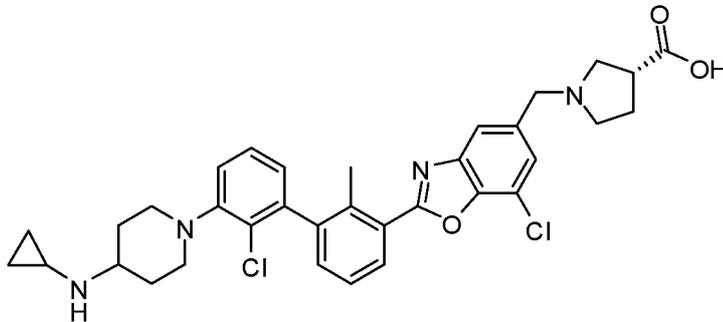


Смесь 7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино) пиперидин-1-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-карбальдегида (10,1 мг, 0,02 ммоль), триэтиламина (5,41 мкл, 0,039 ммоль) и (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,47 мг,

0,039 ммоль) в ДХМ (1129 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,23 мг, 0,039 ммоль) и уксусную кислоту (3,33 мкл, 0,058 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{35}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=593,2; найдено 593,3.

Пример 44

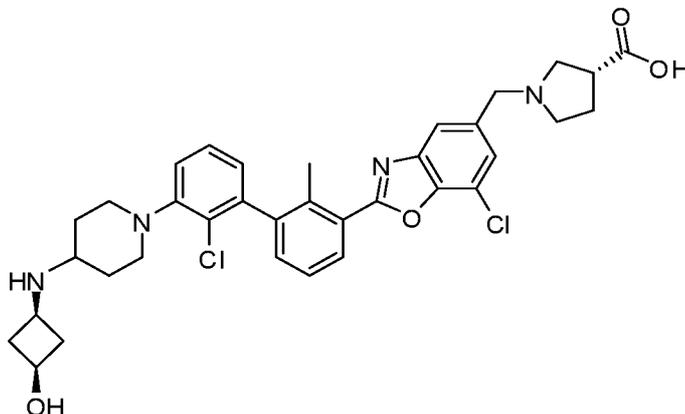
(R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(4-(циклопропиламино)пиперидин-1-ил)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 43 с циклопропанамином, замещающим метиламин на стадии 4. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{37}Cl_2N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=619,2; найдено 619,2.

Пример 45

(R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(4-((1s,3s)-3-гидроксициклобутиламино)пиперидин-1-ил)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

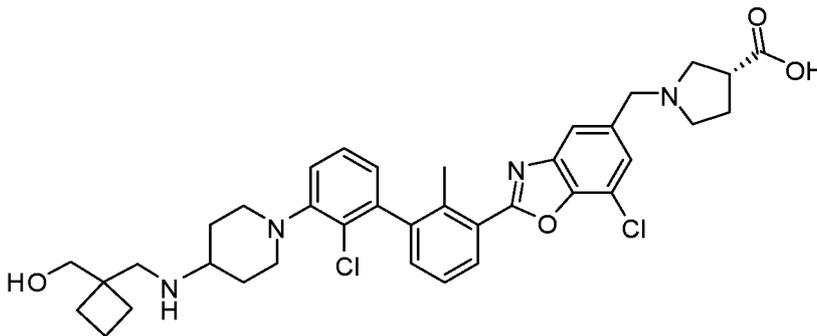


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные

описанным для Примера 43 с *цис*-3-аминоциклобутанолом, замещающим метиламин на Стадии 4. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{39}Cl_2N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=649,2; найдено 649,2.

Пример 46

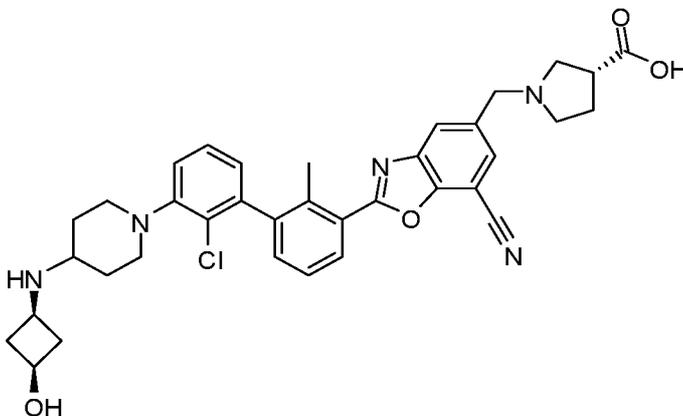
(R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(4-(1-(гидроксиметил)циклобутил)метиламино)пиперидин-1-ил)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 43 на с (1-(аминометил)циклобутил)метанол замещающим метиламин на Стадии 4. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{43}Cl_2N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=677,2; найдено 677,2.

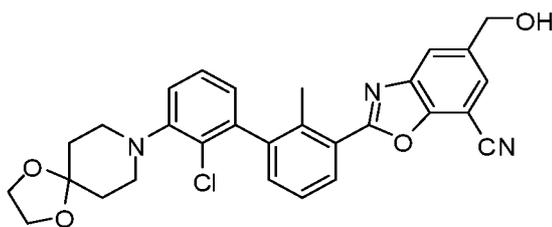
Пример 47

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(4-(1s,3s)-3-гидроксициклобутиламино)пиперидин-1-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бифенил-3-ил)-5-

(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 43, Стадия 2: 94 мг, 0,179 ммоль), метансульфоната [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (14,21 мг, 0,018 ммоль), тригидрат гексацианоферрата калия (II) (113 мг, 0,268 ммоль) и ацетата калия (8,78 мг, 0,089 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) / вода (2 мл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄ и упаривали. Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₂₉H₂₇ClN₃O₄ (M+H)⁺: m/z=516,2; найдено 516,2.

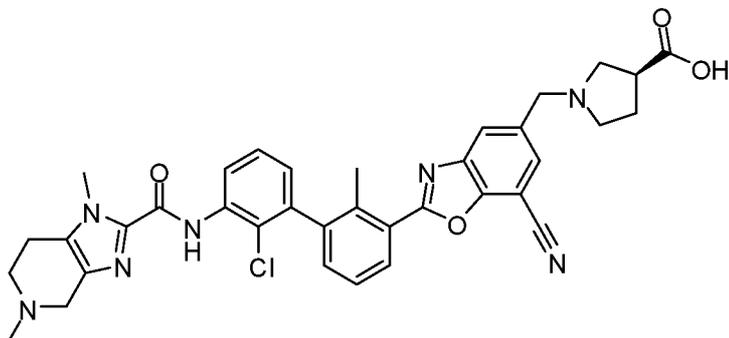
Стадия 2: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(4-((1s,3s)-3-гидроксициклобутиламино)пиперидин-1-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 43 с 2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бифенил-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим (7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 3 и цис-3-аминоциклобутанолом, замещающим метиламин на Стадии 4. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₉ClN₅O₄ (M+H)⁺: m/z=640,3; найдено 640,2.

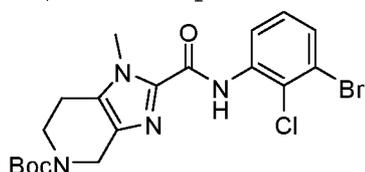
Пример 48

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(4-(этил(2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

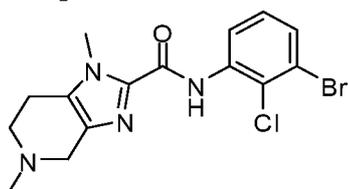


Стадия 1: трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 М, 3,39 мл, 3,39 ммоль) добавляли к раствору 5-трет-бутил 2-метил 1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилата (Пример 36, Стадия 2: 500 мг, 1,69 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (350,0 мг, 1,69 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=469,1$; найдено 469,1.

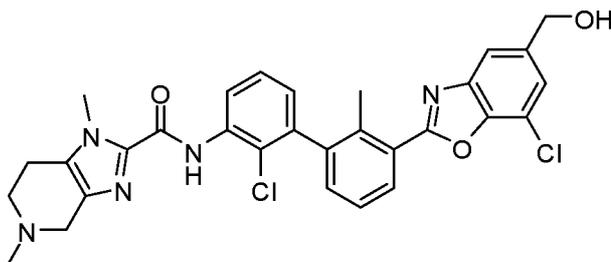
Стадия 2: N-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



К раствору трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (160 мг, 0,341 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1

часа., затем упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (2,0 мл) и ACN (1 мл), затем добавляли формальдегид (37% масс. в воде, 0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (217 мг, 1,022 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NH_4Cl , экстрагировали EtOAc . Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желаемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrClN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=383,0$; найдено 383,0.

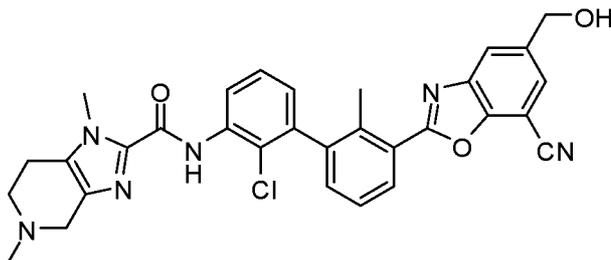
Стадия 3: *N*-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



Смесь *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (150 мг, 0,391 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 188 мг, 0,469 ммоль), и дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II) (17,7 мг, 0,023 ммоль) в трет-БуОН (5 мл) добавляли карбонат цезия (255 мг, 0,782 ммоль) и несколько капель воды. Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем элюируя 0-10% метанолом в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=576,2$; найдено 576,1.

Стадия 4: *N*-(2-хлор-3'-(7-циано-5-

(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид

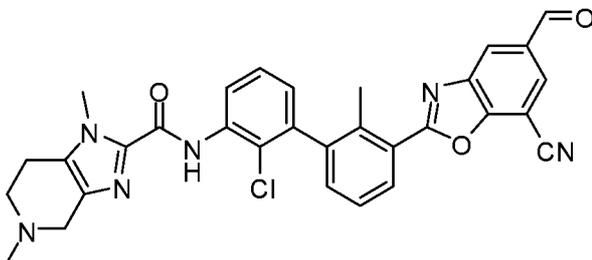


Смесь

N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-

(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (140 мг, 0,24 ммоль), метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (трет-BuXPhos Pd G3, 19,3 мг, 0,024 ммоль), тригидрат гексацианоферрата (II) калия (103 мг, 0,24 ммоль) и ацетата калия (4,8 мг, 0,049 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (3,0 мл)/вода (3,0 мл) продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₁H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z=567,2; найдено 567,2.

Стадия 5: N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (140,0 мг, 0,247 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (207 мг, 2,47 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (157 мг, 0,370 ммоль). Полученную смесь перемешивали при

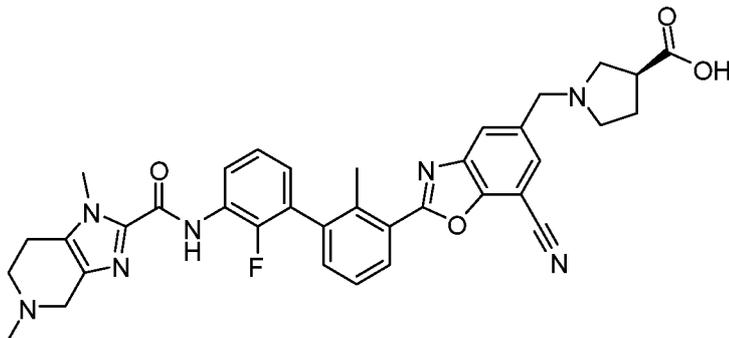
к.т. в течение 2 часов, затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=565,2$; найдено 565,1.

Стадия 6: (S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (65 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (66,2 мг, 0,575 ммоль) и DIEA (0,161 мл, 0,920 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (73,1 мг, 0,345 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (рН=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=664,2$; найдено 664,2.

Пример 51

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-фтор-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

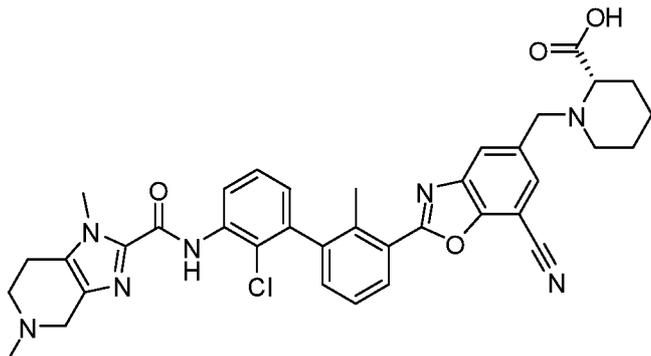


Данное соединение получали, используя процедуру, аналогичную описанной для примера 50 с 3-бром-2-фторанилином, замещающим 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 1. Соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при рН 2 (MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}FN_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=648,2$; найдено 648,3.

Пример 52

(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-

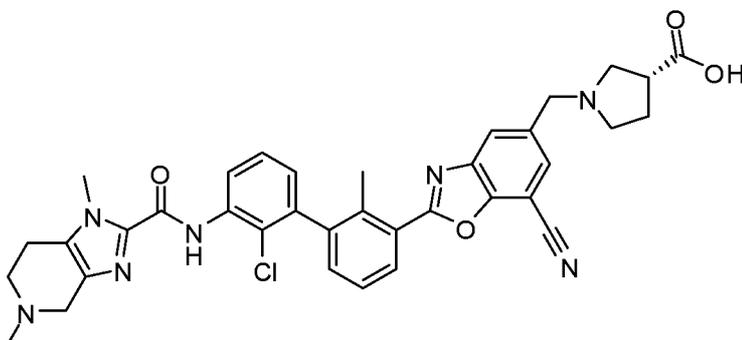
цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-2-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя процедуру, аналогичную описанной для *Примера 50* с (*S*)-пиперидин-2-карбоновой кислотой, замещающей (*S*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 6*. Соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₇ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=678,3; найдено 678,2.

Пример 53

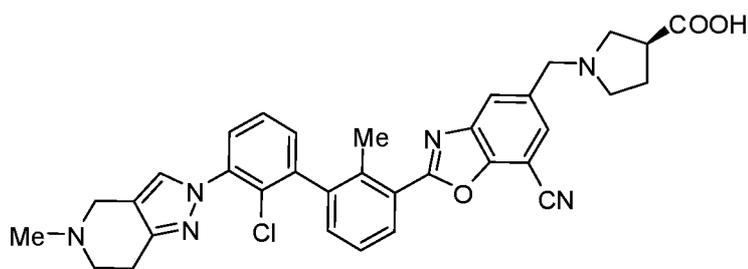
(*R*)-1-((2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с] пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



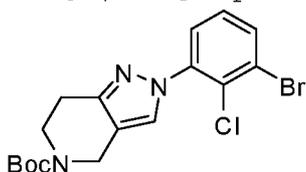
Данное соединение получали, используя процедуру, аналогичную описанной для *Примера 50* с (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (*S*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 6*. Соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₅ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=664,2; найдено 664,2.

Пример 54

(*S*)-1-((2-((2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с] пиридин-2-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

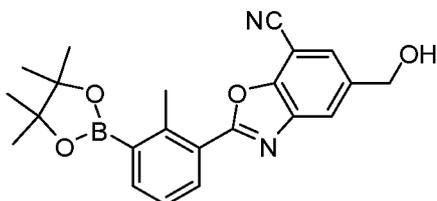


Стадия 1: трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенил)-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил 1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (150 мг, 0,672 ммоль; Astatech, кат. №SC2911), трехосновного фосфата калия (428 мг, 2,015 ммоль), 1,3-дибром-2-хлорбензола (363 мг, 1,344 ммоль) и йодида меди (I) (12,79 мг, 0,067 ммоль) дегазировали и продували N_2 три раза. К смеси добавляли транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (42,4 мкл, 0,134 ммоль) и толуол (2,2 мл). Затем смесь оставляли перемешиваться при 110°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{20}BrClN_3O_2$ (M+N)⁺: m/z=414,0; найдено 414,0.

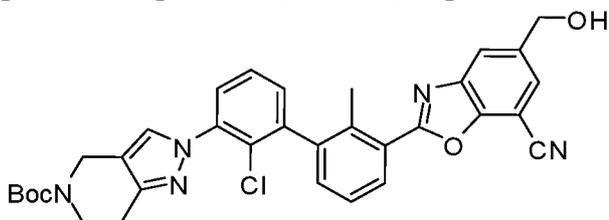
Стадия 2: 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 40 мг, 0,100 ммоль), метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (15,89 мг, 0,020 ммоль), тригидрат гексацианоферрата (II) калия (42,3 мг, 0,100 ммоль) и ацетата калия (3,93 мг, 0,040 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (0,5 мл) и воды (0,5 мл) продували N_2 и нагревали при 100°C в течение 1

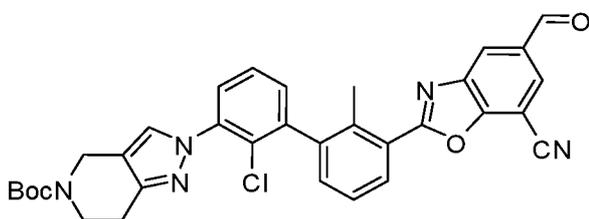
часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{24}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=391,2$; found: 391,2.

Стадия 3: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата



(1,1'-Бис(дифенилафосфино)ферроцен)-дихлорпалладий (II) (7,32 мг, 10,00 мкмоль) добавляли к смеси 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (0,039 г, 0,100 ммоль), трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,041 г, 0,10 ммоль) и натрий карбоната (0,021 г, 0,200 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (0,278 мл) и воды (0,056 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при $90^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь упаривали и разбавляли EtOAc, и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=596,2$; найдено 596,3.

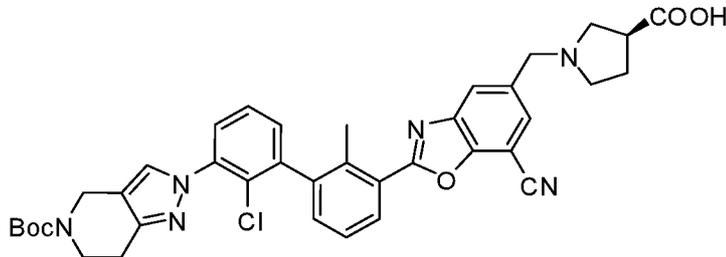
Стадия 4: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Периодинан Десса-Мартина (0,064 г, 0,150 ммоль) добавляли к ДХМ (0,33 мл) раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (0,060 г, 0,1 ммоль) и гидрокарбоната натрия (0,025 г, 0,300 ммоль) при комнатной температуре. После 1 часа, смесь упаривали и очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-80% EtOAc в смеси

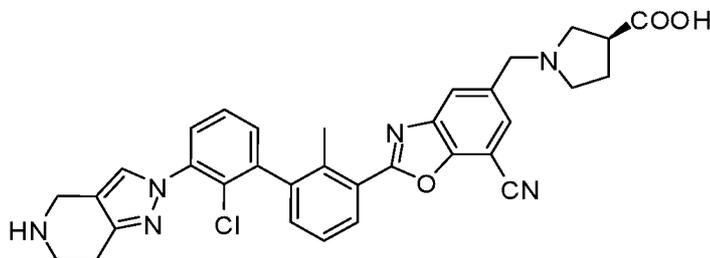
изомеров гексана. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{29}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=594,2$; найдено 594,2.

Стадия 5: (*S*)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (15 мг, 0,025 ммоль) и (*S*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (5,81 мг, 0,050 ммоль), основания Хунига (8,82 мкл, 0,050 ммоль) в ДХМ (252 мкл) оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,03 мг, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем ее разбавляли ДХМ и промывали водой и еще раз экстрагировали ДХМ/изо-PrOH. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, и упаривали, а остаток использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{38}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=693,3$; найдено 693,3.

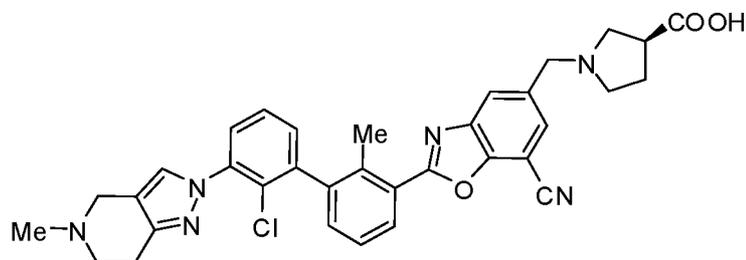
Стадия 6: (*S*)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К ДХМ (1мл) раствору (*S*)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (14 мг, 0,025 ммоль) при комнатной температуре добавляли ТФК (0,5 мл). Через 1 час,

смесь упаривали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=593,2$; найдено 593,1.

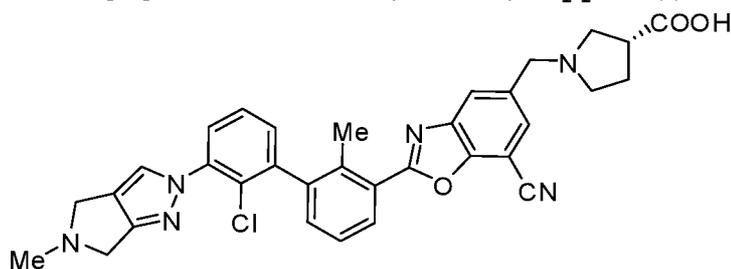
Стадия 7: (S)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



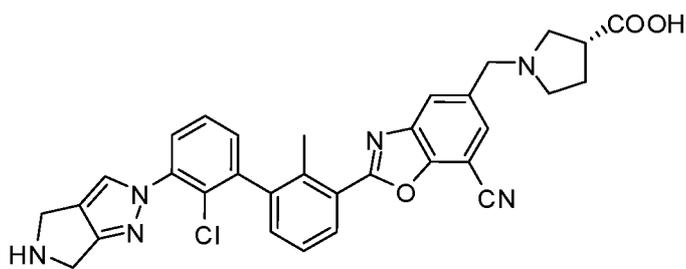
Смесь (S)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,017 ммоль) и формальдегида 37% масс/масс в воде (1,013 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (169 мкл) оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,034 ммоль). Через 2 часа, смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{32}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=607,2$; найдено 607,3.

Пример 55

(R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



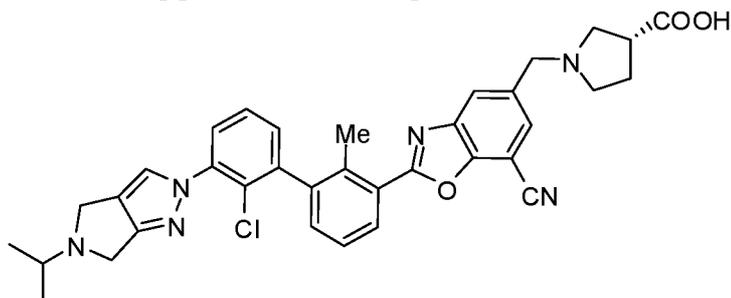
Данное соединение получали, используя способ, аналогичный описанному в Примере 54, Стадия 1-6 с трет-бутил 4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(1H)-карбоксилатом (Astatech, кат. №35882), замещающим трет-бутил 1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат на Стадии 1 и с (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=579,2; найдено 579,1.

Стадия 2: (R)-1-((2-(2'(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали используя способ, аналогичный для Примера 54, Стадия 7 с (R)-1-((2-(2'(2'-хлор-3'-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, замещающей (S)-1-((2-(2'(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=593,2; найдено 593,2.

Пример 56

(R)-1-((2-(2'(2'-хлор-3'-(5-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4H)-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

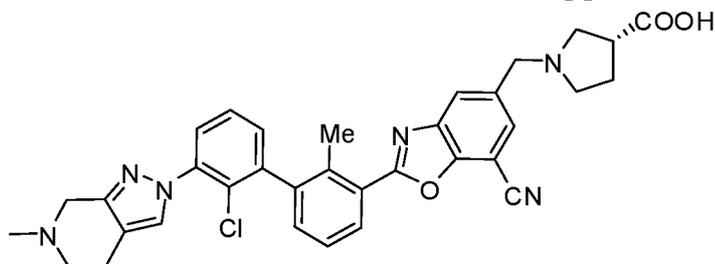


Данное соединение получали, используя способ, аналогичный для Примера 55 с ацетоном, замещающим формальдегид на Стадии 2.

Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{34}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=621,2; найдено 621,2.

Пример 57

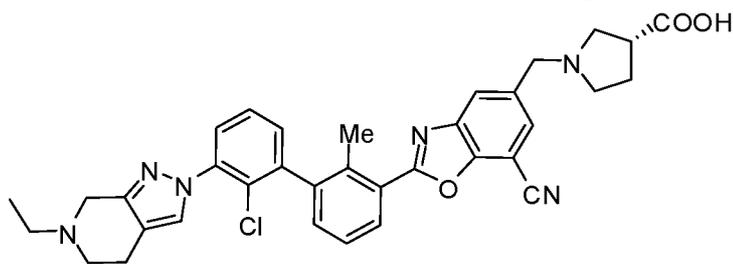
(R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали используя способ, аналогичный для Примера 54 с трет-бутил 1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилатом (Astatech, кат. №79248), замещающим трет-бутил 1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат на Стадии 1. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{32}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=607,3; найдено 607,3.

Пример 58

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-этил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

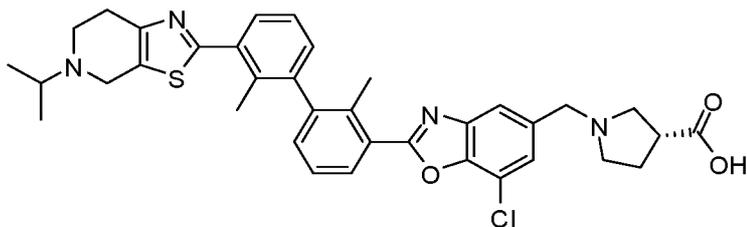


Данное соединение получали, используя способ, аналогичный для Примера 57 с ацетальдегидом, замещающим формальдегид. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{34}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=621,2; найдено 621,2.

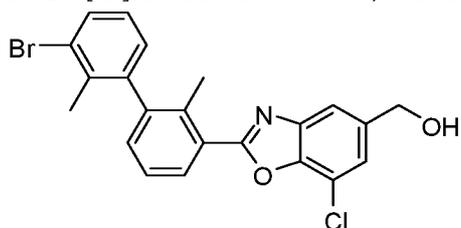
Пример 59

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая

кислота

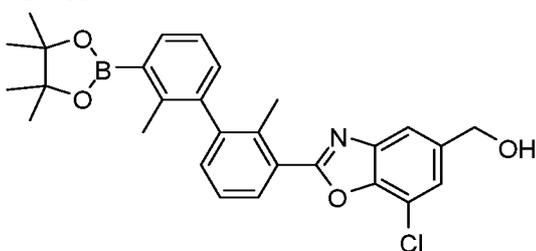


Стадия 1: (2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол



К раствору (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 11,3 г, 28,4 ммоль) и 1,3-дибром-2-метилбензола (14,17 г, 56,7 ммоль) в H_2O (30 мл) и 1,4-диоксане (120 мл) добавляли Na_2CO_3 (6,01 г, 56,7 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (2,316 г, 2,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали в закрытом сосуде, продутом азотом при 100°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали, с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/дихлорметаном от 0% до 40% с получением (2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (10,2 г, 23,0 ммоль, 81% выход). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrClNO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=442,0$; найдено 442,1.

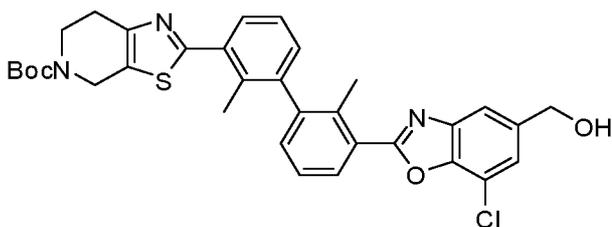
Стадия 2: (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



(2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол (6,52 г, 14,7 ммоль) растворяли в диоксане (14,7 мл) с получением бледно-желтого раствора. К

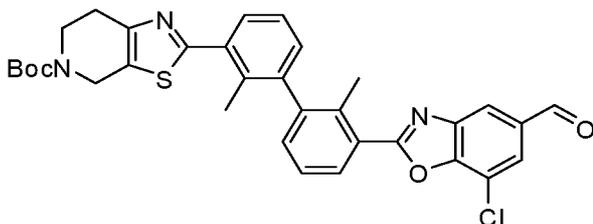
реакционной смеси добавляли B_2Pin_2 (4,49 г, 17,7 ммоль), ацетат калия (2,89 г, 29,5 ммоль) и $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ аддукт (1,20 г, 1,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С. Через 12 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (25 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 0% до 60% с получением (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (6,33 г, 12,9 ммоль, 88% выход) в виде желтой пены. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{30}ClNO_4$ $(M+H)^+$: $m/z=490,2$; найдено 490,1.

Стадия 3: трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



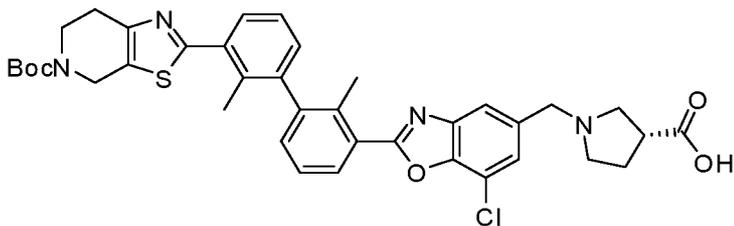
(7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол (2,98 г, 6,08 ммоль), трет-бутил 2-бром-6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат (AstaTech, кат. №AB1021: 2,33 г, 7,29 ммоль), Na_2CO_3 (1,29 г, 12,2 ммоль) и $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ аддукт (496 мг, 0,608 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (15 мл) перемешивали в закрытой виае, продутой азотом при 100 °С в течение 1 часа. Насыщенный $NaHCO_3$ (50 мл) добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 0% до 60% с получением трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (1,80 г, 2,99 ммоль, 49,2% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{33}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$: $m/z=602,2$; найдено 602,1.

Стадия 4: трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (222 мг, 0,368 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (234 мг, 0,552 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли насыщенный NaHCO_3 (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 0% до 30% с получением трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (143 мг, 0,238 ммоль, 64,7% выход). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=600,2$; найдено 600,1.

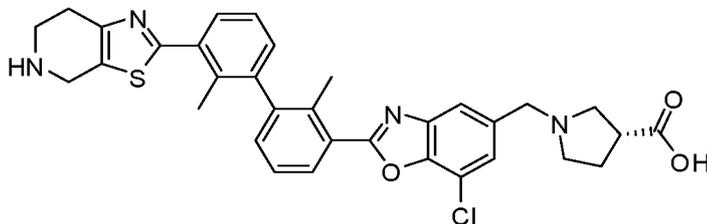
Стадия 5: (R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (70 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) добавляли (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (40,2 мг, 0,350 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли цианоборогидрид натрия (15 мг, 0,233 ммоль). Через 2 часа, добавляли насыщенный NaHCO_3 (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали.

Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{40}ClN_4O_5S$ $(M+H)^+$: $m/z=699,2$; найдено 699,3.

Стадия 6: (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



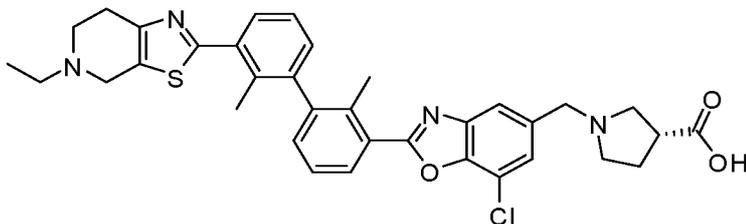
К раствору (R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (82 мг, 0,117 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл). Через 2 часа, реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{32}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=599,2$; найдено 599,3.

Стадия 7: (R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

В однограммовой виале растворяли (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,083 ммоль) в ДХМ (417 мкл) с получением желтого раствора. К реакционной смеси добавляли ацетон (30,6 мкл, 0,417 ммоль) и DIPEA (29,2 мкл, 0,167 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (88 мг, 0,417 ммоль). Через 5 часов, реакционную смесь упаривали. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{38}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=641,2$; найдено 641,3. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (дд, $J=7,9, 1,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=7,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,32 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,77-4,68 (м, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,85-3,12 (м, 10H), 2,43 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (с, 2H), 1,36 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 60

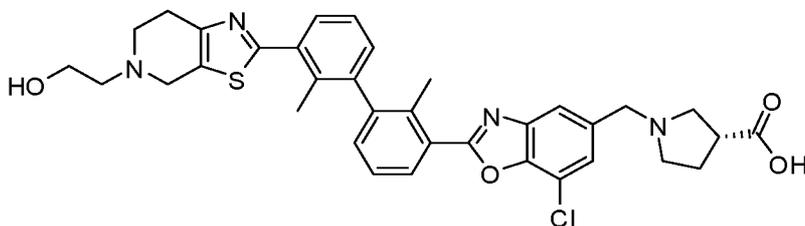
(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-этил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



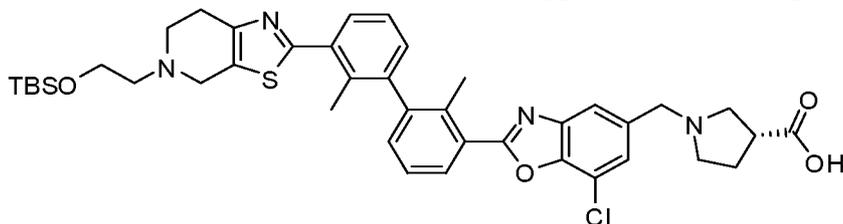
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 59 с ацетальдегидом, замещающим ацетон на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{36}ClN_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=627,2; найдено 627,3.

Пример 61

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(3'-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 59 с (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегидом (Aldrich, кат. № 449458) замещающим ацетон на Стадии 7. Реакционную смесь упаривали, и затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{50}ClN_4O_4SSi$ (M+H)⁺:

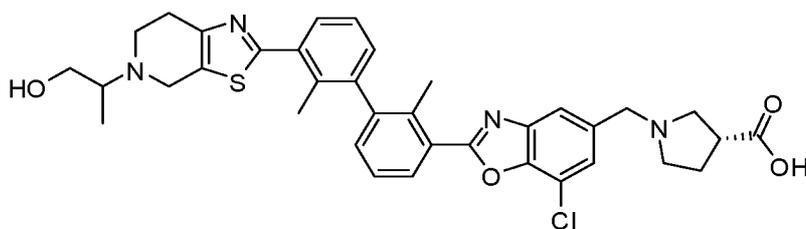
$m/z=757,2$; найдено 757,3.

Стадия 2: (R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

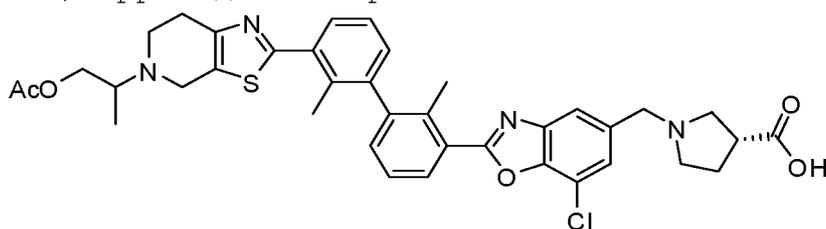
(R)-1-((2-(3'-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), затем обрабатывали 1Н НСl (0,1 мл). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{36}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺: $m/z=643,2$; найдено 643,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,37 (уш, 1H), 8,16 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,32 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,88-4,33 (м, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,83 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,68-2,99 (м, 13H), 2,42 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Пример 62

(3R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-(1-гидроксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (3R)-1-((2-(3'-(5-(1-ацетоксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 59 с ацетоксиацетоном (Alfa Aesar, кат. №

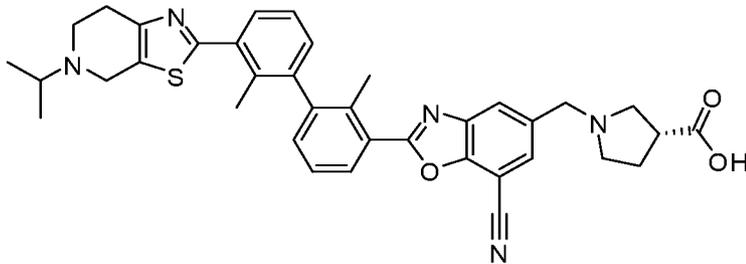
Н31346), замещающим ацетон на Стадии 7. Реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{40}ClN_4O_5S$ $(M+H)^+$: $m/z=699,2$; найдено 699,3.

Стадия 2: (3R)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-(1-гидроксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

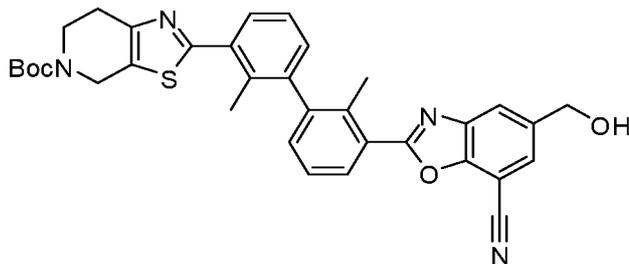
(3R)-1-((2-(3'-(5-(1-ацетоксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл), затем обрабатывали 1N NaOH (0,1 мл). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{38}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$: $m/z=657,2$; найдено 657,2.

Пример 63

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



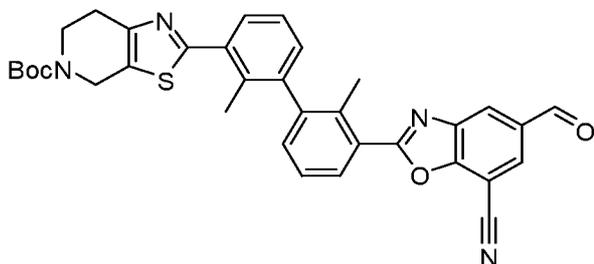
Стадия 1: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



В 4-драмовой виале трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-

бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (Пример 59, Стадия 3; 900 мг, 1,50 ммоль) и гидрат ферроцианид калия (II) (947 мг, 2,24 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (4,5 мл). К реакционной смеси добавляли ацетата калия (367 мг, 3,74 ммоль) и метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (119 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С. Через 2 часа, к реакционной смеси добавляли насыщенный NaHCO₃ (15 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (10 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 10% до 60% с получением трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (702 мг, 1,18 ммоль, 79% выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₃N₄O₄S (M+H)⁺: m/z=593,2; найдено 593,1.

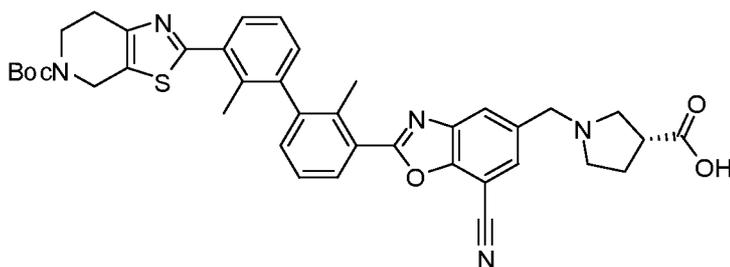
Стадия 2: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (150 мг, 0,253 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (161 мг, 0,380 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₁N₄O₄S (M+H)⁺: m/z=591,2; найдено 591,3.

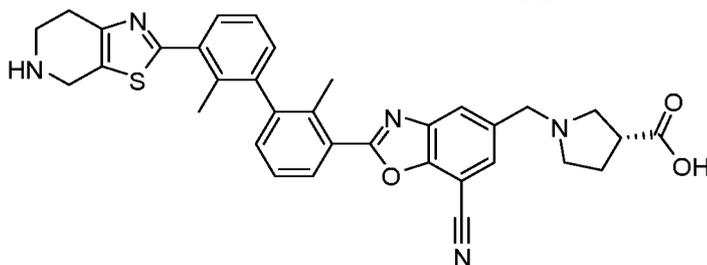
Стадия 3: (R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-

бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (150 мг, 0,253 ммоль) и DIPEA (20 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (116 мг, 1,01 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (268 мг, 1,26 ммоль). Через 2 часа, добавляли насыщенный NaHCO_3 (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=690,2$; найдено 690,3.

Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору (R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (175 мг, 0,253 ммоль), растворенной в ДХМ (2 мл), добавляли ТФК (0,5 мл). Через 2 часа, реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=590,2$; найдено 590,3.

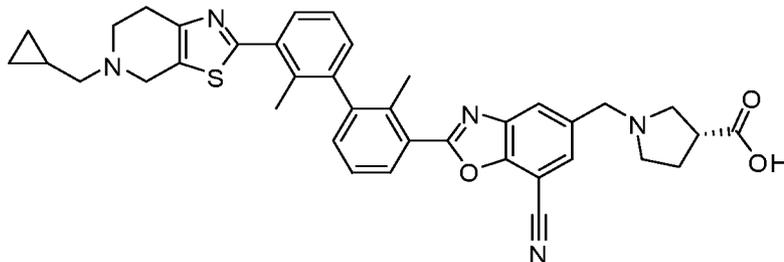
Стадия 5: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая

КИСЛОТА

В 1 драмовой виале (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,083 ммоль) растворяли в ДХМ (500 мкл) с получением желтого раствора. К реакционной смеси добавляли ацетон (30,6 мкл, 0,417 ммоль) и DIPEA (29,2 мкл, 0,167 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (88 мг, 0,417 ммоль). Через 5 часов, реакционную смесь упаривали. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{38}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=632,2; найдено 632,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (уш, 1H), 8,38 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 4,78-4,47 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,86-3,08 (м, 10H), 2,44 (с, 3H), 2,29-2,00 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Пример 64

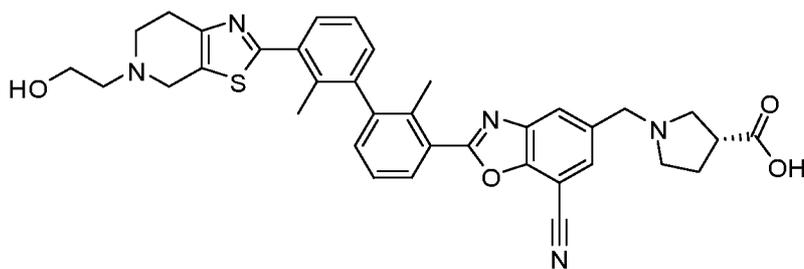
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(циклопропилметил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



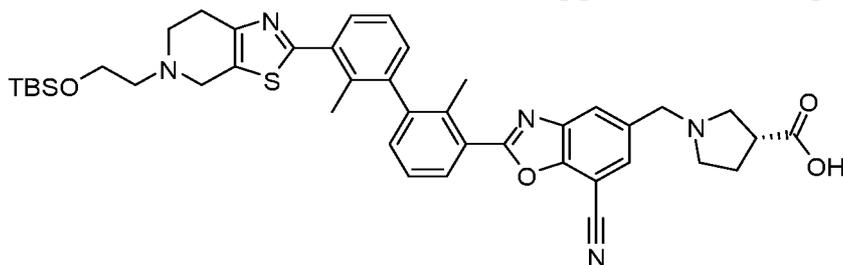
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 63 с циклопропанкарбальдегидом, замещающим ацетон на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{38}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=644,2; найдено 644,3.

Пример 65

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(3'-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 63 с (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегидом (Aldrich, кат. № 449458), замещающим ацетон на Стадии 5. Реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{50}N_5O_4SSi$ (M+H)⁺: m/z=748,2; найдено 748,3.

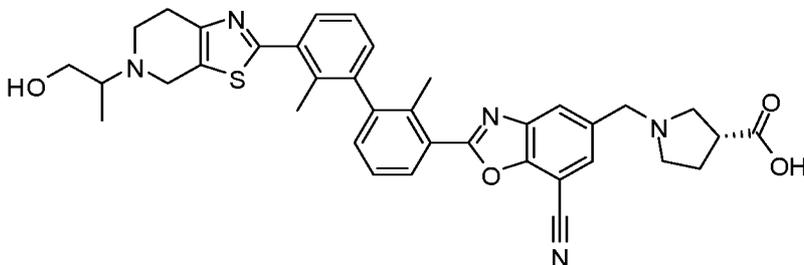
Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

(R)-1-((2-(3'-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), затем обрабатывали 1Н НСl (0,1 мл). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{36}N_5O_4S$ (M+H)⁺: m/z=634,2; найдено 634,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,41 (уш, 1H), 8,39 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 8,12 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,32 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,86-4,45 (м, 2H), 4,57 (с, 2H), 3,83 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,71-3,07 (м,

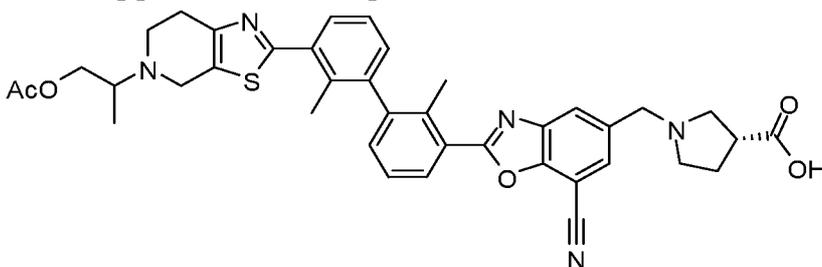
11H), 2,43 (с, 3H), 2,40-2,00 (м, 5H).

Пример 66

(3R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(1-гидроксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (3R)-1-((2-(3'-(5-(1-ацетоксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 63 с ацетоксиацетоном (Alfa Aesar, кат. № H31346), замещающим ацетон на Стадии 5. Реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{40}N_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=690,2; найдено 690,3.

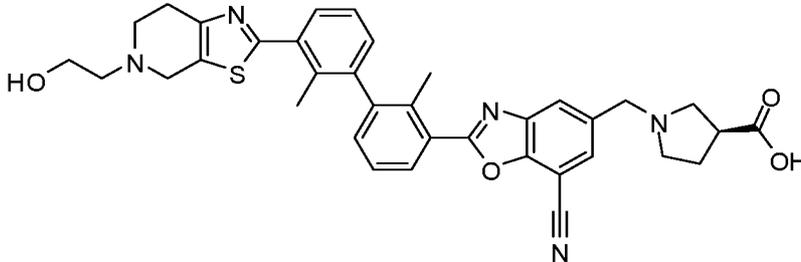
Стадия 2: (3R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(1-гидроксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

(3R)-1-((2-(3'-(5-(1-ацетоксипропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл), затем обрабатывали 1N NaOH (0,1 мл). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{38}N_5O_4S$ (M+H)⁺:

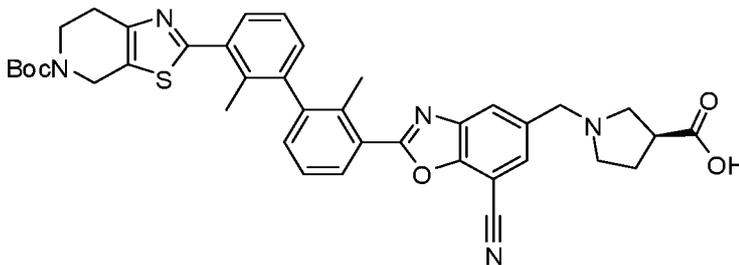
$m/z=648,2$; найдено 648,2.

Пример 67

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

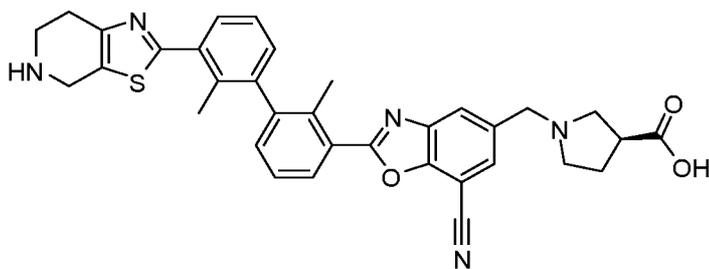


Стадия 1: (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



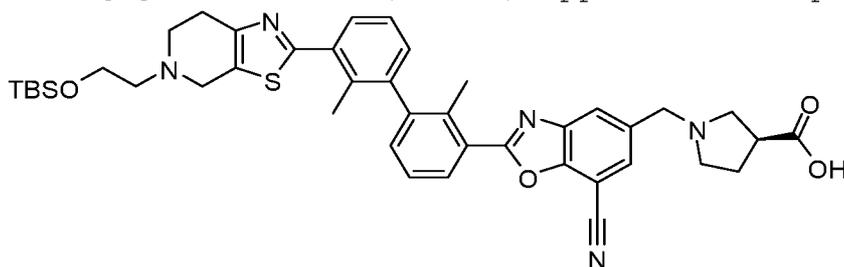
К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Пример 63, Стадия 2; 150 мг, 0,253 ммоль) и DIPEA (20 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (116 мг, 1,01 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (268 мг, 1,26 ммоль). Через 2 часа, добавляли насыщенный NaHCO_3 (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=690,2$; найдено 690,3.

Стадия 2: (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (175 мг, 0,253 ммоль), растворенной в ДХМ (2 мл), добавляли ТФК (0,5 мл). Через 2 часа, реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{32}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=590,2; найдено 590,3.

Стадия 3: (S)-1-((2-(3'-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



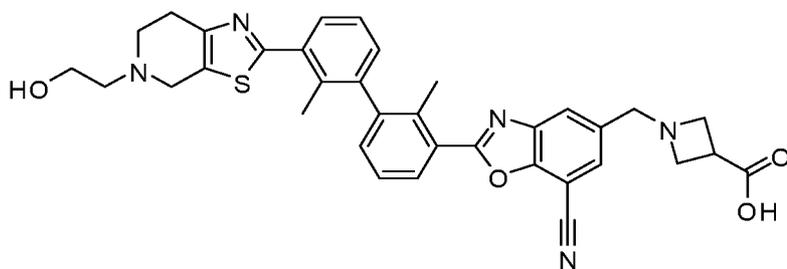
В 1 драмовой виале (S)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,083 ммоль) растворяли в ДХМ (417 мкл) с получением желтого раствора. К реакционной смеси добавляли (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (Aldrich, кат. № 449458: 30,6 мкл, 0,417 ммоль) и DIPEA (29,2 мкл, 0,167 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (88 мг, 0,417 ммоль). Через 5 часов, реакционную смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{50}N_5O_4SSi$ (M+H)⁺: m/z=748,3; найдено 748,3.

Стадия 4: (S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

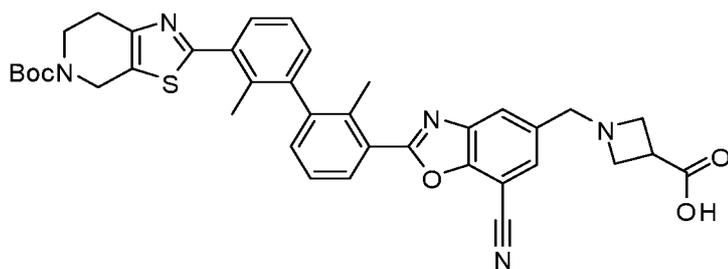
(S)-1-((2-(3'-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), затем обрабатывали 1Н НСl (0,1 мл). Через 2 часа, реакцию смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{36}N_5O_4S$ (M+H)⁺: m/z=634,2; найдено 634,2.

Пример 68

1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



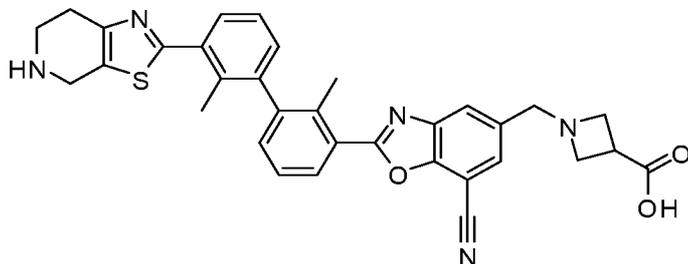
Стадия 1: 1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (Пример 63, Стадия 2; 150 мг, 0,253 ммоль) и DIPEA (20 мкл) в ДХМ (3 мл) добавляли азетидин-3-карбоновую кислоту (116 мг, 1,01 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (268 мг, 1,26 ммоль). Через 2 часа, добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали

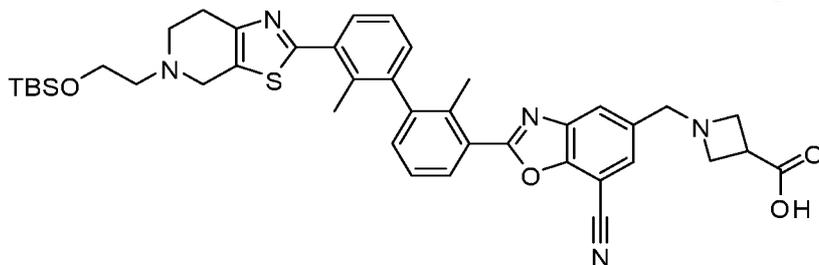
непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{38}N_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=676,2; найдено 676,3.

Стадия 2: 1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



К раствору 1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (175 мг, 0,253 ммоль), растворенной в ДХМ (2 мл), добавляли ТФК (0,5 мл). Через 2 часа, реакцию смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=576,2; найдено 576,3.

Стадия 3: 1-((2-(3'-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



В 1 драмовой виале 1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,083 ммоль) растворяли в ДХМ (417 мкл) с получением желтого раствора. К реакционной смеси добавляли (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (Aldrich, кат. № 449458: 30,6 мкл, 0,417 ммоль) и DIPEA (29,2 мкл, 0,167 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (88 мг, 0,417 ммоль). Через 5 часов, реакцию смесь упаривали, а затем неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{48}N_5O_4SSi$ (M+H)⁺:

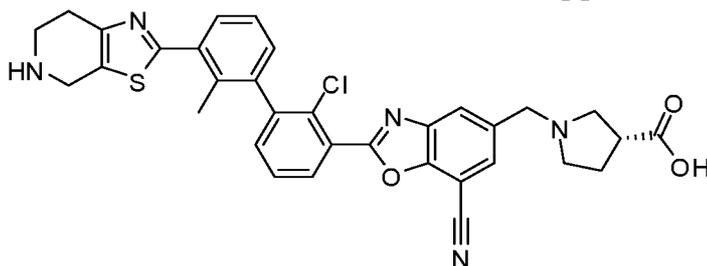
$m/z=734,2$; найдено 734,3.

Стадия 4: 1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота

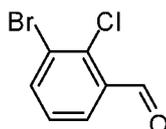
1-((2-(3'-(5-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновую кислоту (20 мг, 0,031 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), затем обрабатывали 1Н НСl (0,1 мл). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{34}N_5O_4S$ (M+H)⁺: $m/z=620,2$; найдено 620,2.

Пример 69

(R)-1-((2-(2-хлор-2'-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

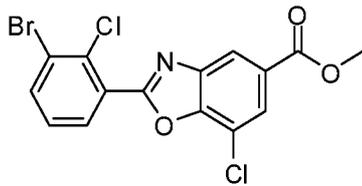


Стадия 1: 3-бром-2-хлорбензальдегид



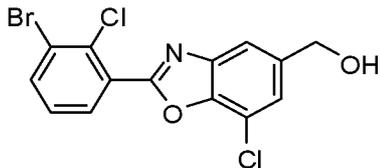
К раствору (3-бром-2-хлорфенил)метанола (AstaTech, кат. № СL8936: 2,20 г, 10 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (5,02 г, 12 ммоль). Через 1 час, насыщенный $NaHCO_3$ (50 мл) добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью 0-30% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением желаемого продукта (1,76 г, 80%). ЖХ-МС рассчитано для C_7H_5BrClO (M+H)⁺: $m/z=220,9$; найдено 221,0.

Стадия 2: метил 2-(3-бром-2-хлорфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилата



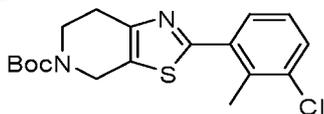
Смесь метил 3-амино-5-хлор-4-гидроксibenзоата (Пример 1, Стадия 2; 1,04 г, 5,16 ммоль), 3-бром-2-хлорбензальдегида (0,98 г, 4,92 ммоль) в EtOH (25 мл) помещали в виалу и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем упаривали. Остаток повторно растворяли в метиленхлориде (25 мл) и добавляли дихлордицианохинон (1,12 г, 4,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный остаток использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{NO}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=401,9$; найдено 401,9.

Стадия 3: (2-(3-бром-2-хлорфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол



К раствору метил 2-(3-бром-2-хлорфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (0,030 г, 0,075 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли DIBAL-H (0,187 мл, 0,187 ммоль) при 0 °С. Через 1 час, к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор сегнетовой соли (2 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , упаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-60% EtOAc/смесь изомеров гексана с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrCl}_2\text{NO}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=373,9$; найдено 374,0.

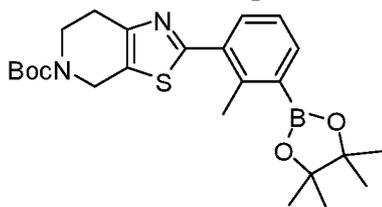
Стадия 4: трет-бутил 2-(3-хлор-2-метилфенил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



К раствору (3-хлор-2-метилфенил)борной кислоты (Combi-

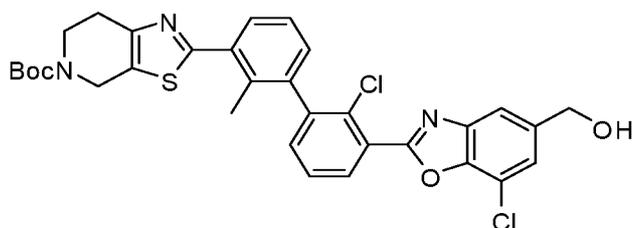
blockс, кат. №ВВ-2035: 64 мг, 0,38 ммоль), трет-бутил 2-бром-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (AstaTech, кат. №АВ1021: 100 мг, 0,31 ммоль) и натрий карбоната (100 мг, 0,94 ммоль) в трет-бутиловом спирте (3,2 мл) и воде (2 мл) добавляли Pd-127 (47 мг, 0,063 ммоль). Полученную смесь продували N₂, затем нагревали при 105°С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным NaHCO₃, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0-40% этилацетата в смеси изомеров гексана с получением желаемого продукта (114 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₂₂ClN₂O₂S (M+H)⁺: m/z=365,1; найдено 365,2.

Стадия 5: трет-бутил 2-[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



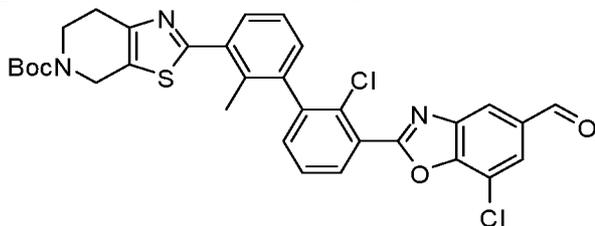
Смесь трет-бутил 2-(3-хлор-2-метилфенил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (95 мг, 0,26 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (200 мг, 0,78 ммоль), палладий ацетата (2,5 мг, 0,014 ммоль), K₃PO₄ (170 мг, 0,78 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',6'-диметокси-1,1'-бифенила (11 мг, 0,026 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) дегазировали и перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным NaHCO₃, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-5% этилацетатом в метиленхлориде с получением желаемого продукта (108 мг, 90%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₄H₃₄BN₂O₄S (M+H)⁺: m/z=457,2; найдено 457,2.

Стадия 6: трет-бутил 2-(2'-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



В 4 драмовой виале, продутой азотом, растворяли трет-бутил 2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-6,7-дигидротиазоло [5,4-с] пиридин-5(4Н)-карбоксилат (28 мг, 0,037 ммоль) и (2-(3-бром-2-хлорфенил)-7-хлорбензо [d]оксазол-5-ил)метанол (14 мг, 0,037 ммоль) в трет-БуОН (500 мкл) и воде (200 мкл) с получением желтого раствора. К реакционной смеси одной порцией добавляли Na_2CO_3 (10 мг, 0,092 ммоль) и Pd-127 (3 мг, 3,69 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 90 °С. Через 1 час, реакционную смесь охлаждали до к.т. Насыщенный NaHCO_3 (объем) добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M+H)⁺: m/z=622,1; найдено 622,1.

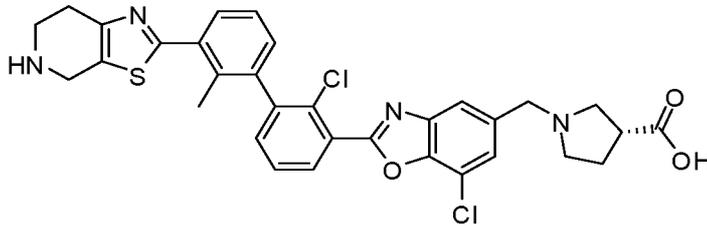
Стадия 7: трет-бутил 2-(2'-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо [d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло [5,4-с] пиридин-5(4Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил 2-(2'-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо [d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло [5,4-с] пиридин-5(4Н)-карбоксилата (23 мг, 0,037 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (23 мг, 0,055 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт переносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 0% до 30% с получением трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо [d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло [5,4-с] пиридин-5(4Н)-карбоксилата (14 мг, 0,024 ммоль, 64,7% выход). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

(M+H)⁺: m/z=620,2; найдено 620,1.

Стадия 8: (R)-1-((7-хлор-2-(2-хлор-2'-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



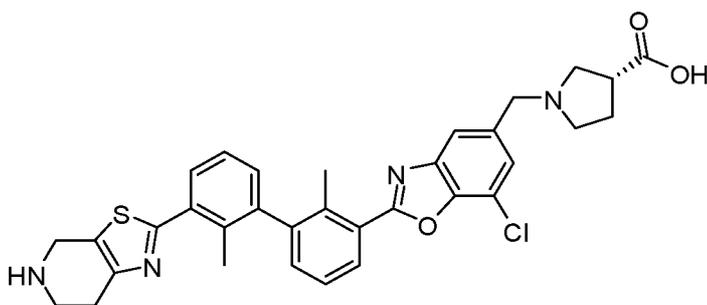
К раствору трет-бутил 2-(2'-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (70 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) добавляли (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (40,2 мг, 0,350 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли цианоборогидрид натрия (15 мг, 0,233 ммоль). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли ДХМ (1 мл) и обрабатывали ТФК (0,5 мл). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₂H₂₉Cl₂N₄O₃S (M+H)⁺: m/z=619,2; найдено 619,3.

Стадия 9: (R)-1-((2-(2-хлор-2'-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

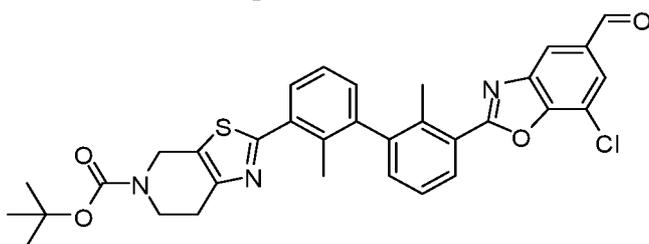
В 1 драмовой виале растворяли (R)-1-((7-хлор-2-(2-хлор-2'-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (5 мг, 8,07 мкмоль) и гидрат ферроцианид калия (II) (2,211 мкл, 9,68 мкмоль) в 1,4-диоксане (500 мкл) и воде (200 мкл). К реакционной смеси добавляли ацетата калия (8 мг, 50 мкмоль) и трет-BuXPhos Pd G3 (1,2 мг, 1,6 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С. Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₃H₂₉ClN₅O₃S (M+H)⁺: m/z=610,2; найдено 610,3.

Пример 70

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



В виалу для микроволновой обработки добавляли трет-бутил 2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (Пример 69, Стадия 5: 50 мг, 0,110 ммоль), 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбальдегид (Пример 10, Стадия 1; 38,4 мг, 0,110 ммоль), (1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (8,02 мг, 10,96 мкмоль), натрий карбонат (23,22 мг, 0,219 ммоль, 1,4-диоксан (5,0 мл) и воду (1,0 мл). Смесь продували N₂ и нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (элюируя EtOAc/Смесь изомеров гексана, 0-100%) с получением желаемого продукта (43 мг, 65%). ЖХ-МС рассчитано для C₃₃H₃₁ClN₃O₄S (M+H)⁺: m/z=600,2; найдено 600,2.

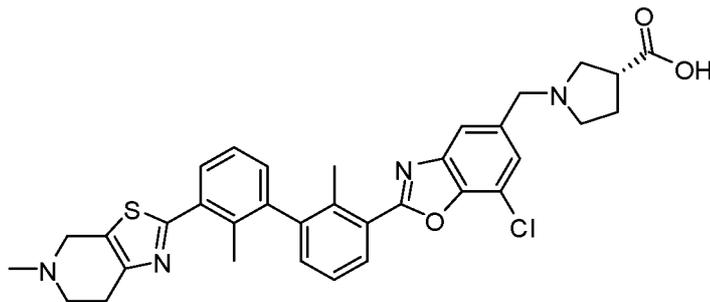
Стадия 2: (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К смеси трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3а,6,7,7а-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (22 мг, 0,037 ммоль) (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,2 мг, 0,037 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7,7 мг, 0,037 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при

комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК). После удаления растворителя, остаток обрабатывали 1:1 ТФК/ДХМ (2 мл) в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{32}ClN_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=599,2; найдено 599,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,14 (м, 1H), 7,73 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,58–7,48 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,30–7,24 (м, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,72 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,79–2,62 (м, 4H), 2,60–2,48 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,98 (м, 2H).

Пример 71

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

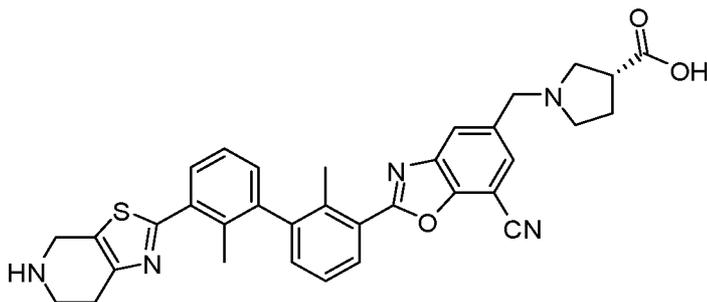


К смеси (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 70; 20 мг, 0,033 ммоль), параформальдегида (5,0 мг, 0,167 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (14,1 мг, 0,067 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. После удаления растворителя при пониженном давлении, смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{34}ClN_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=613,2; найдено 613,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,18 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,71 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,33 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,52 (м, 4H), 3,64–3,20 (м, 8H), 3,17 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,38–2,05 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

Пример 72

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-

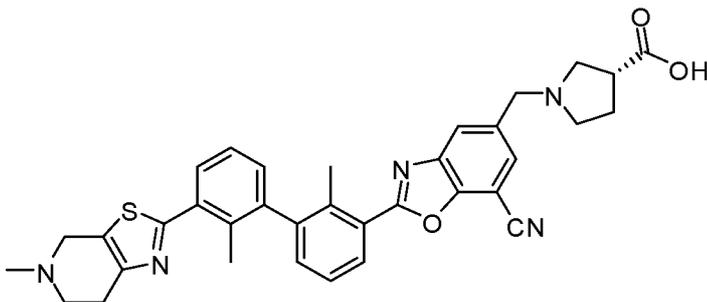
тетрагидротиазоло [5,4-с] пиридин-2-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



К смеси трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо [d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3а,6,7,7а-тетрагидротиазоло [5,4-с] пиридин-5(4Н)-карбоксилата (Пример 63, Стадия 2: 55 мг, 0,093 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (16,0 мг, 0,139 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (19,7 мг, 0,093 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК). После удаления растворителя остаток обрабатывали 1:1 ТФК/ДХМ (2 мл) в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (M+N)⁺: m/z=590,2; найдено 590,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,42-8,39 (м, 1H), 8,24-8,19 (м, 1H), 8,14 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,33 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,64-4,53 (м, 4H), 3,66 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,51-3,44 (м, 3H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Пример 73

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло [5,4-с] пиридин-2-ил) - [1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

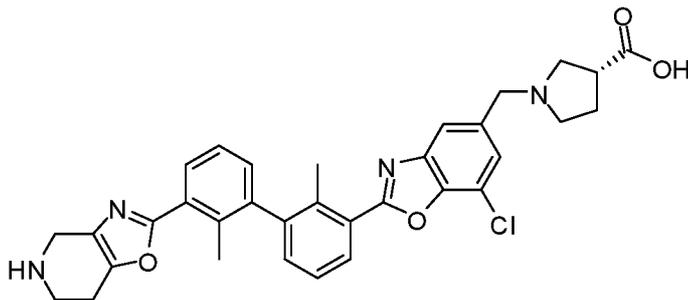


В виалу для микроволновой обработки добавляли (R)-1-((7-

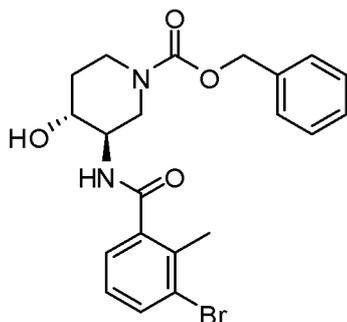
хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидроксиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (Пример 71; 19 мг, 0,031 ммоль), гидрат ферроцианид калия (II) (8,49 мкл, 0,037 ммоль), метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II) (2,462 мг, 3,10 мкмоль), ацетат калия (3,04 мг, 0,031 ммоль), 1,4-диоксан (155 мкл) и воду (155 мкл). Вialsу закрывали крышкой и продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, водную фазу экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₄N₅O₃S (M+H)⁺: m/z=604,2; найдено 604,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,14 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 4,81-4,50 (м, 4H), 3,79-3,21 (м, 7H), 3,18 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,33-2,09 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

Пример 74

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

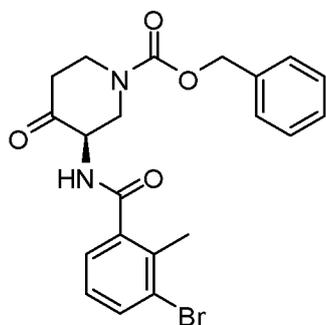


Стадия 1: Бензил (3R,4R)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат



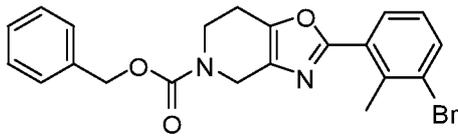
Раствор 3-бром-2-метилбензойной кислоты (1,30 г, 6,05 ммоль) и бензил (3*R*, 4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,513 г, 6,05 ммоль) в ДМФА (30,2 мл) добавляли *N,N,N',N'*-тетраметил-0-(7-азабензотриазол-1-ил) гексафторфосфат урония (3,17 г, 8,34 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3,16 мл, 18,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой, водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0–10% этилацетата/смесь изомеров гексана) с получением желаемого продукта (2,70 г, 100%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=447,1$; найдено 447,1.

Стадия 2: бензил (*R*)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



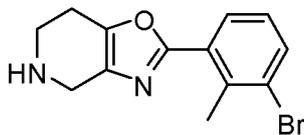
К раствору бензил (3*R*, 4*R*)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,70 г, 6,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (3,07 г, 7,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и 1 М NaOH . После перемешивания в течение 1 часа, органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0–10% этилацетатом/смесь изомеров гексана) с получением желаемого продукта (1,84 г, 70%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=445,1$; найдено 445,1.

Стадия 3: бензил2-(3-бром-2-метилфенил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



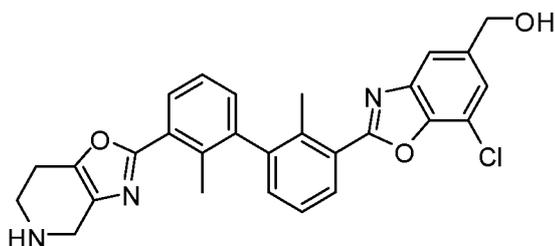
К раствору бензил (R)-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,87 г, 4,20 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли POCl_3 (0,391 мл, 4,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и этилацетатом. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-40% этилацетатом/гексан) с получением желаемого продукта (1,22 г, 68%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=427,1$; найдено 427,1.

Стадия 4: 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин



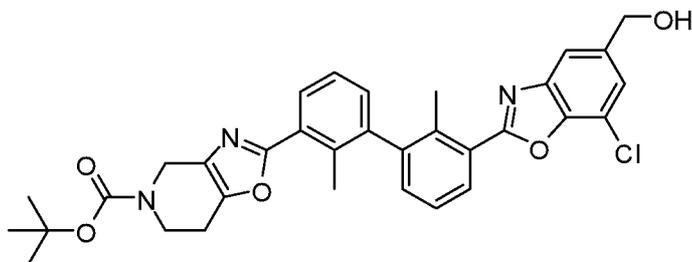
К раствору бензил2-(3-бром-2-метилфенил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (1,15г, 2,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) добавляли 1 М BBr_3 в ДХМ (5,38 мл, 5,38 ммоль) при 0°C . После перемешивания при той же температуре в течение 1 часа, реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 . Полученный осадок собирали в вials для фильтрации и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,61 г, 77%). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=293,0$; найдено 293,0.

Стадия 5. (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



(1,1'-Бис(дифенилафосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (127 мг, 0,174 ммоль) добавляли к смеси 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридина (511 мг, 1,741 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5; 696 мг, 1,741 ммоль), карбоната натрия (369 мг, 3,48 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) и воде (1,6 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при $90^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-20% метанол в ДХМ) с получением желаемого продукта (0,72 г, 85%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{25}ClN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=486,2; найдено 486,2.

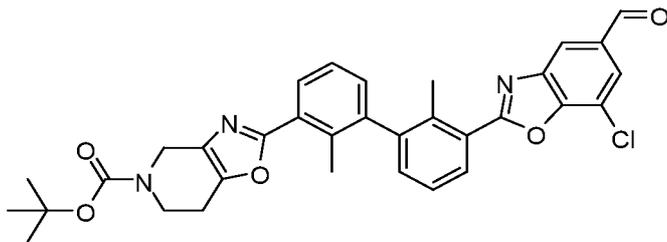
Стадия 6. трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата



К раствору (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (720 мг, 1,482 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Вос-ангидрид (0,344 мл, 1,482 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-60% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением желаемого продукта (0,71 г, 82%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{33}ClN_3O_5$ (M+H)⁺: m/z=586,2; найдено 586,2.

Стадия 7. трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-

с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат



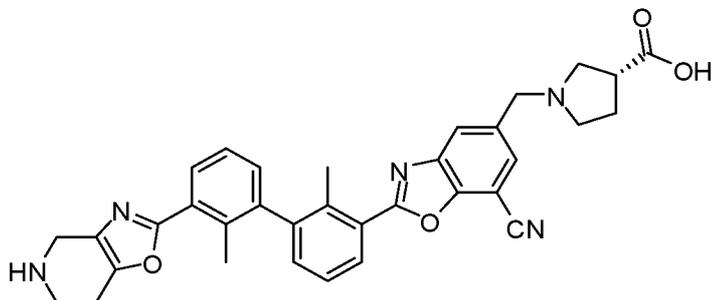
К раствору трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (710 мг, 1,211 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (617 мг, 1,454 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и 1 М NaOH. После перемешивания в течение 1 часа, органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-60% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением желаемого продукта (0,70 г, 99%). ЖХ-МС рассчитано для C₃₃H₃₁ClN₃O₅ (M+H)⁺: m/z=584,2; найдено 584,2.

Стадия 8: (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К смеси трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидрооксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (360 мг, 0,616 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (71,0 мг, 0,616 ммоль) и триэтиламина (0,172 мл, 1,233 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (131 мг, 0,616 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК). После удаления растворителя, остаток обрабатывали 1:1 ТФК/ДХМ (4 мл) в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₃H₃₂ClN₄O₄ (M+H)⁺: m/z=583,2; найдено 583,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,18 (м, 1Н), 8,03 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,95 (м, 1Н), 7,79 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,58 (м, 1Н), 7,54-7,43 (м, 2Н), 7,36 (м, 1Н), 4,55 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н), 3,66-3,15 (м, 7Н), 2,90 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,33 (с, 3Н), 2,20 (м, 2Н).

Пример 75

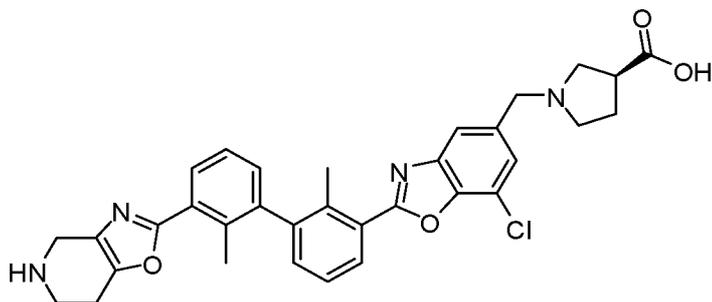
(*R*)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



В виале для микроволновой обработки объединяли (*R*)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (Пример 74; 6,0 мг, 8,78 мкмоль), гидрат ферроцианида калия (II) (2,406 мкл, 10,54 мкмоль), метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II) (0,698 мг, 0,878 мкмоль), ацетата калия (0,862 мг, 8,78 мкмоль), 1,4-диоксан (200 мкл) и воду (200 мкл). Виалу закрывали и продували азотом. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли метанолом, пропускали через шприцевой фильтр и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК). После удаления растворителя остаток обрабатывали 1:1 ТФК/ДХМ (4 мл) в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₂N₅O₄ (M+N)⁺: m/z=574,2; найдено 574,2.

Пример 76

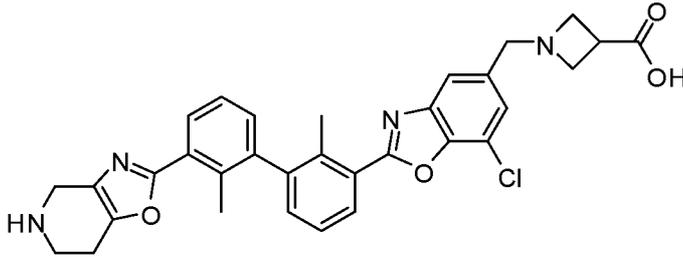
(*S*)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 74* с (*S*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты, замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 8*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{32}ClN_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=583,2$; найдено 583,2.

Пример 77

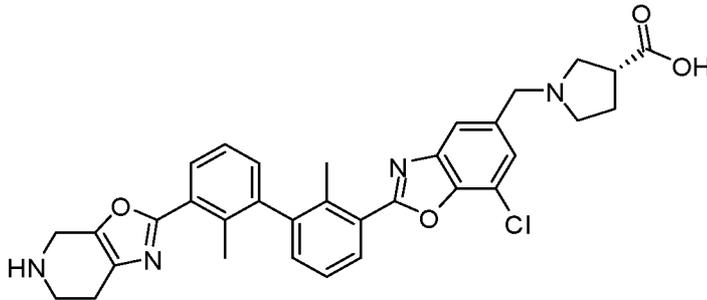
1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 74* с азетидин-3-карбоновой кислоты, замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 8*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{30}ClN_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=569,2$; найдено 569,2.

Пример 78

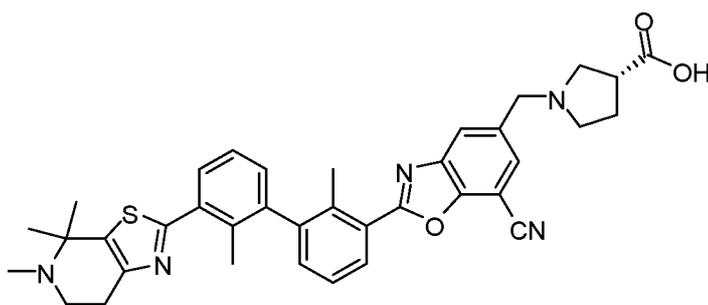
(*R*)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



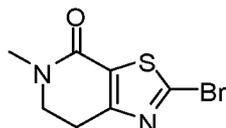
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 74* с бензил (3*S*,4*S*)-4-амино-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилатом, замещающим бензил (3*R*,4*R*)-3-амино-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат на *Стадии 1*. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{32}ClN_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=583,2$.; найдено 583,2.

Пример 79

(*R*)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

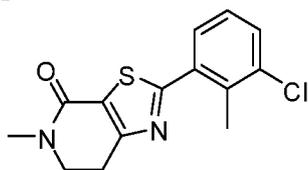


Стадия 1: 2-бром-5-метил-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-он



К раствору 2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-она (Ark Pharm, Inc, кат. №АК-38786, 250 мг, 1,073 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс. в минеральном масле, 64,3 мг, 1,61 ммоль) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин, к реакционной смеси добавляли метилиодид (0,134 мл, 2,145 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-40% этилацетатом/смесь изомеров гексана) с получением желаемого продукта (254 мг, 96%). ЖХ-МС рассчитано для $C_7H_8BrN_2OS$ (M+H)⁺: m/z=247,0; найдено 246,9.

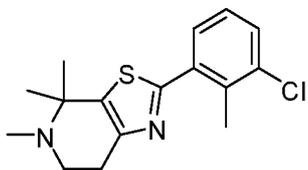
Стадия 2: 2-(3-хлор-2-метилфенил)-5-метил-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-он



В виалу для микроволновой обработки добавляли (3-хлор-2-метилфенил)борную кислоту (175мг, 1,03 ммоль), 2-бром-5-метил-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-он (254 мг, 1,03 ммоль), (1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (75 мг, 0,10 ммоль), натрий карбонат (218 мг, 2,05 ммоль), 1,4-диоксан (6,5 мл) и воду (1,300 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью

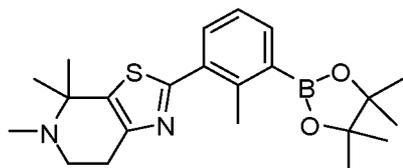
флэш-хроматографии (элюируя EtOAc/Смесь изомеров гексана 0-40%) с получением желаемого продукта (204 мг, 68%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{14}ClN_2OS$ $(M+H)^+$: $m/z=293,0$; найдено 293,0.

Стадия 3: 2-(3-хлор-2-метилфенил)-4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин



К раствору 2-(3-хлор-2-метилфенил)-5-метил-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5Н)-она (204 мг, 0,697 ммоль), 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина (172 мг, 0,836 ммоль) в ДХМ (6,0 мл) при $-78^{\circ}C$ добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,141 мл, 0,836 ммоль). После перемешивания при той же температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли метилмагнийбромид (3 М в простом эфире 0,557 мл, 1,672 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным раствором NH_4Cl , органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-30% этилацетатом/смесь изомеров гексана) с получением желаемого продукта (167 мг, 78%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{20}ClN_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=307,1$; найдено 307,1.

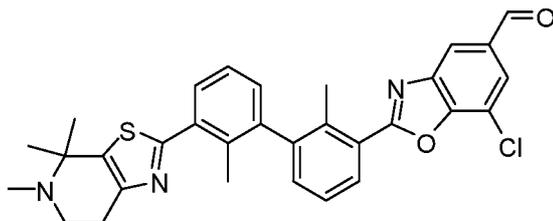
Стадия 4: 4,4,5-триметил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин



В виалу для микроволновой обработки загружали 2-(3-хлор-2-метилфенил)-4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин (151 мг, 0,492 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (125 мг, 0,492 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (18,03 мг, 0,020 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (37,5 мг, 0,079 ммоль) и ацетат калия (145 мг, 1,476 ммоль). Виалу закрывали и вакуумировали в высоком вакууме, и снова заполняли азотом (этот процесс повторяли три раза). Добавляли 1,4-диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при $100^{\circ}C$ в течение 5 часов. После

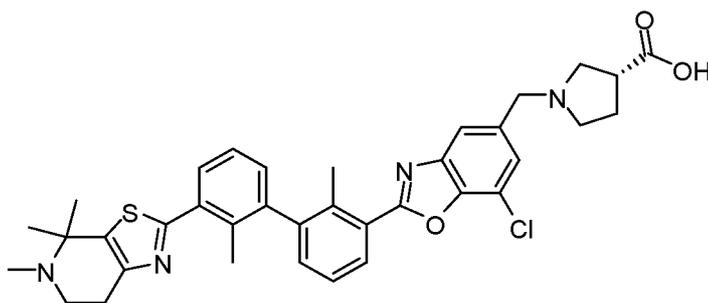
охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0–20% метанол в ДХМ) с получением желаемого продукта (160 мг, 82%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{32}BN_2O_2S$ (M+H)⁺: m/z=399,2; найдено 399,2.

Стадия 5: 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



В виалу для микроволновой обработки загружали 4,4,5-триметил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин (90 мг, 0,225 ммоль), 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбальдегид (Пример 10, Стадия 1; 79 мг, 0,225 ммоль), (1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен)-дихлорпалладий(II) (16,5 мг, 0,023 ммоль), натрий карбонат (47,8 мг, 0,451 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,400 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при 90°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0–20% метанол в ДХМ) с получением желаемого продукта (94 мг, 77%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{29}ClN_3O_2S$ (M+H)⁺: m/z=542,2; найдено 542,2.

Стадия 6: (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Триацетоксиборогидрид натрия (12,5 мг, 0,059 ммоль)

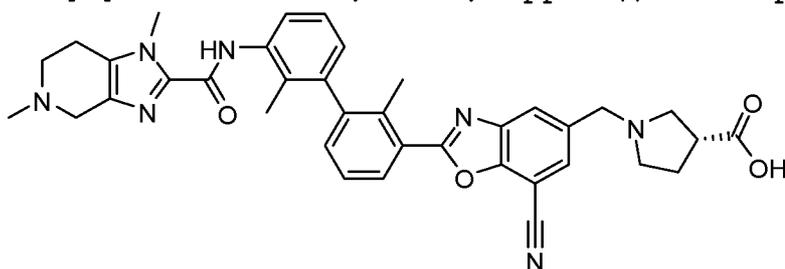
добавляли к смеси 7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (32 мг, 0,059 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (6,80 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при к.т. в течение ночи, растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ЖХМС (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{38}ClN_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=641,2; найдено 641,2.

Стадия 7: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 73* с (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, замещающей (R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{38}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=632,3; найдено 632,2.

Пример 80

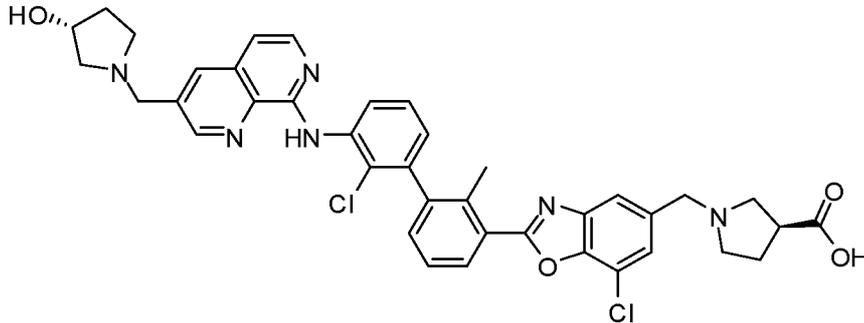
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 36* с (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{38}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=644,3; найдено 644,3.

Пример 81

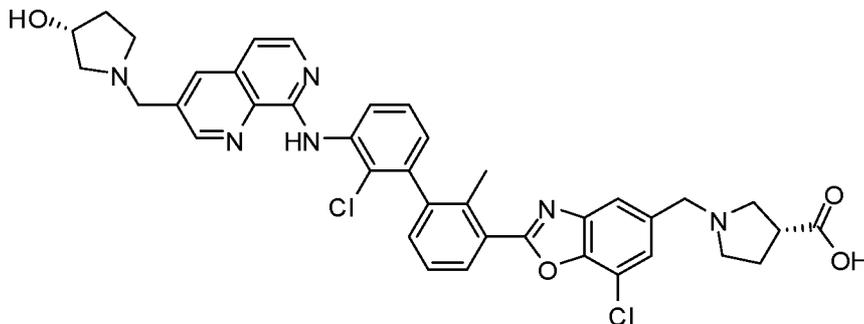
(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 29* с (R)-пирролидин-3-олом, замещающим (S)-пирролидин-3-ол на *Стадии 4* и (S)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на *Стадии 7*. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₃₇Cl₂N₆O₄ (M+H)⁺: m/z=723,2; найдено 723,2.

Пример 82

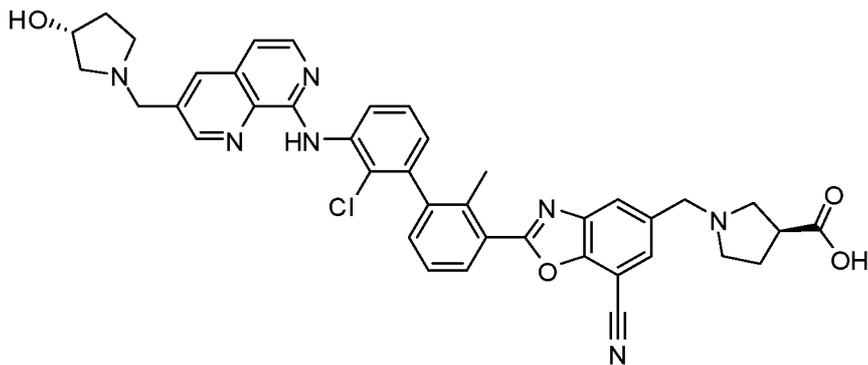
(R)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 29* с (R)-пирролидин-3-олом, замещающим (S)-пирролидин-3-ол на *Стадии 4*. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₃₇Cl₂N₆O₄ (M+H)⁺: m/z=723,2; найдено 723,2.

Пример 83

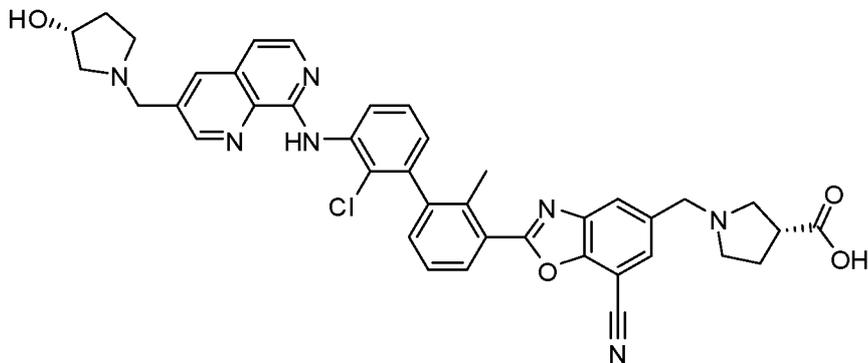
(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получают, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 30 с (*S*)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту и (*R*)-пирролидин-3-олом, замещающим (*S*)-пирролидин-3-ол. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₀H₃₇ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=714,3; найдено 714,3.

Пример 84

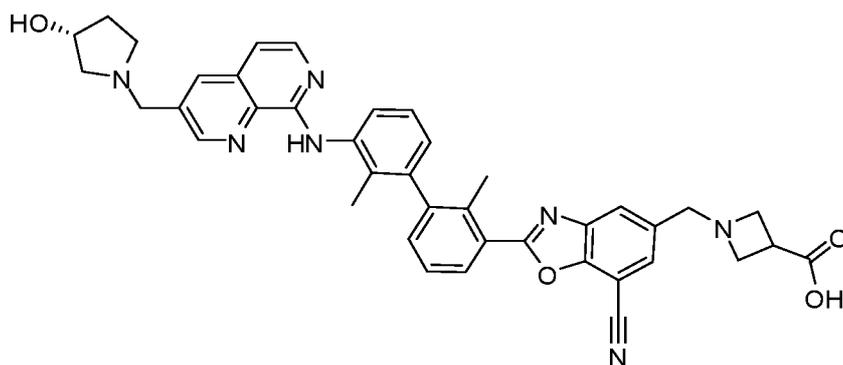
(*R*)-1-(2-(2'-хлор-3'-(3-((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получают, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 30 с (*R*)-пирролидин-3-олом, замещающим (*S*)-пирролидин-3-ол. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₀H₃₇ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=714,3; найдено 714,3.

Пример 85

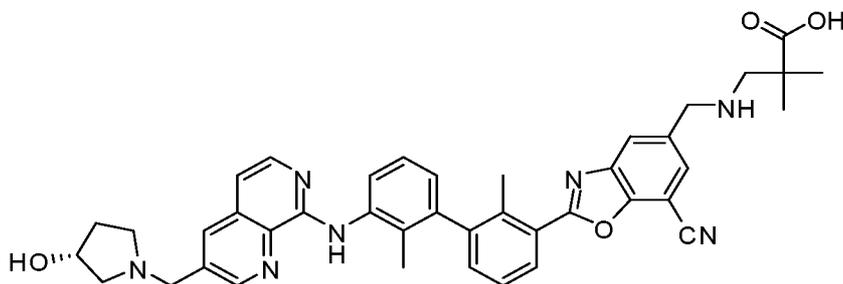
(*R*)-1-(7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 24 с азетидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₀H₃₈N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=680,3; найдено 680,3.

Пример 86

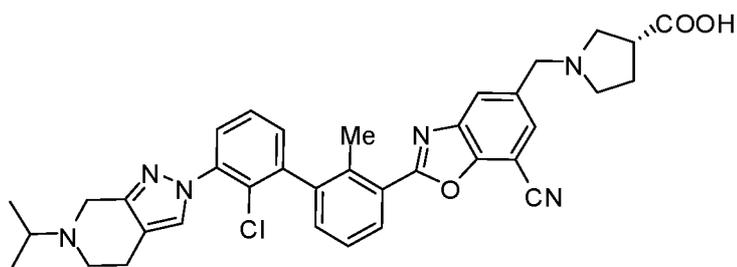
(*R*)-3-((7-циано-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)-2,2-диметилпропановая кислота



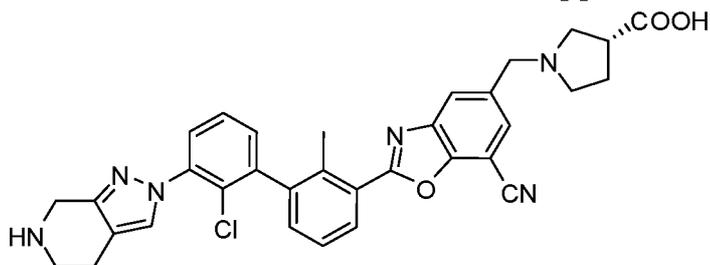
Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 24 с 3-амино-2,2-диметилпропановой кислотой, замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₂N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=696,3; найдено 696,3.

Пример 87

(*R*)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали используя способ, аналогичный для Примера 54, Стадия 1-6 с трет-бутил 1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилатом (Astatech, кат. №79248), замещающим трет-бутил 1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат на Стадии 1. Реакционную смесь упаривали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=593,2$; найдено 593,1.

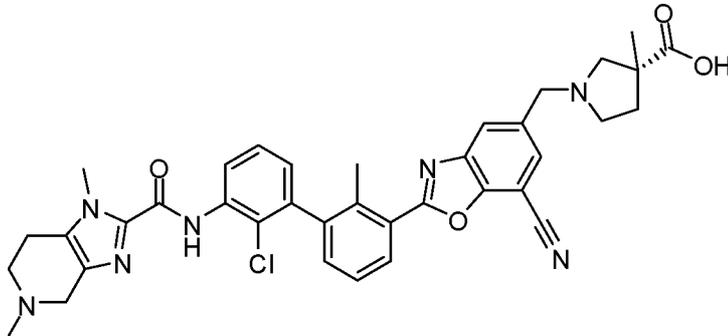
Стадия 2: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,017 ммоль) и ацетона (2,4 мкл, 0,034 ммоль) в ДХМ (169 мкл) оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,034 ммоль). Через 2 часа, смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=635,2$; найдено 635,3. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,21 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,64-7,55 (м, 3H), 7,50 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=7,1, 2,1$ Гц, 1H), 3,85-3,68 (м, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,79-2,58 (м, 5H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,49 (с, 3H),

1,98 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,08 (д, $J=6,6$ Гц, 6H).

Пример 88

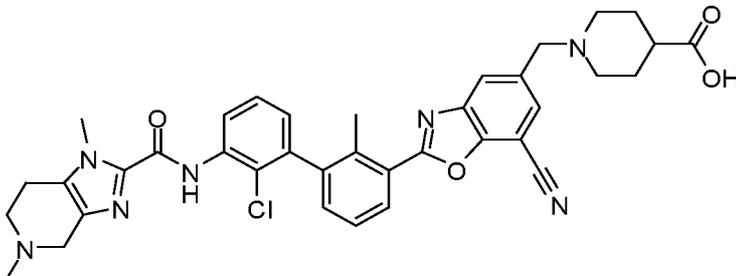
(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединениесоединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 50 с (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 6. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{37}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=678,3; найдено 678,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,97 (с, 1H), 8,40 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=8,2, 1,3$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,52-4,11 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,87-3,26 (м, 6H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,38-1,79 (м, 2H), 1,37 (с, 3H).

Пример 89

1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

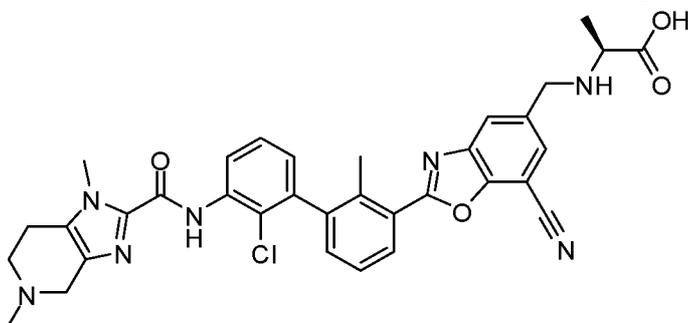


Данное соединениесоединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 50 с пиперидин-4-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на

Стадии 6. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{37}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=678,3; найдено 678,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,97 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,24 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 8,23–8,20 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 4,66–4,37 (м, 3H), 4,21 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,84–3,27 (м, 4H), 3,09–2,98 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,49 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,13–1,64 (м, 4H).

Пример 90

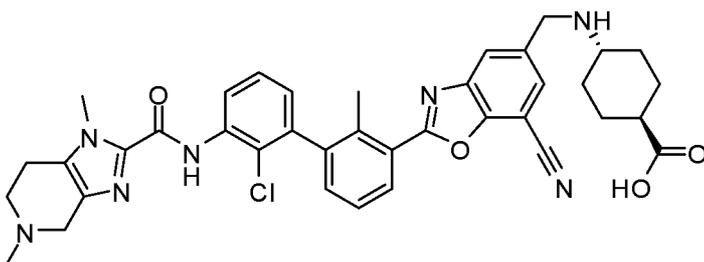
(S)-2-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)пропановая кислота



Данное соединениесоединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 50 с (S)-2-аминопропановой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 6. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{33}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=638,2; найдено 638,2.

Пример 91

(1R,4R)-4-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)циклогексанкарбоновая кислота

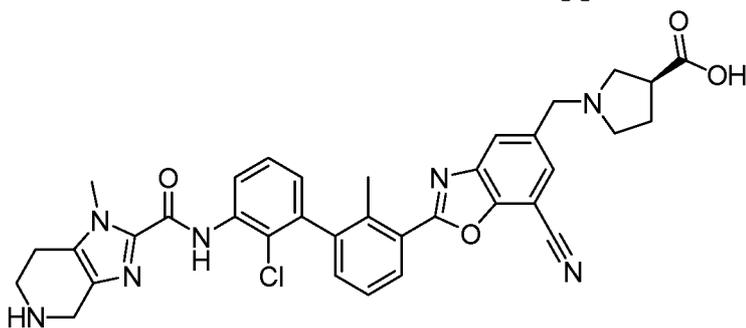


Данное соединениесоединение получали, используя процедуры,

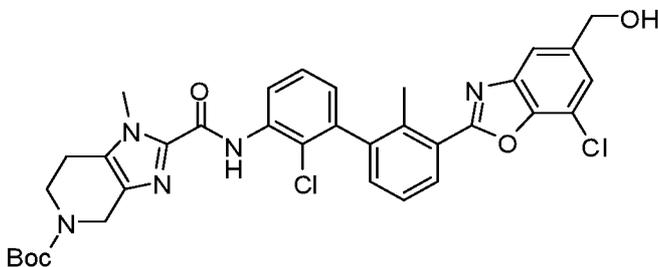
аналогичные описанным для Примера 50 с (1*R*, 4*R*)-4-аминоциклогексанкарбоновой кислотой, замещающей (*S*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 6. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₈H₃₉ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z=692,3; найдено 692,3.

Пример 92

(*S*)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[*d*]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



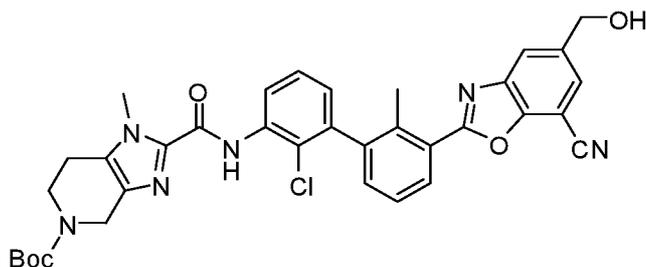
Стадия 1: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4*H*)-карбоксилат



К смеси трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4*H*)-карбоксилата (Пример 50, Стадия 1: 8,01 г, 17,03 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил) бензо[*d*]оксазол-5-ил) метанола (Пример 1, Стадия 5: 7,49 г, 18,73 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино) ферроцен]палладия(II) (1,39 г, 1,70 ммоль) в 1,4-диоксане (95 мл) и воде (19 мл) добавляли натрий карбонат (3,61 г, 34,10 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 36 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над

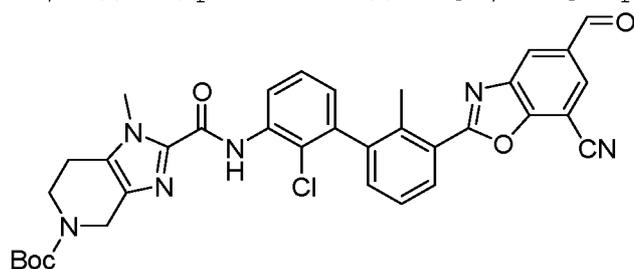
Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0–70% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₄Cl₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z=662,2; найдено 662,2.

Стадия 2: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для Примера 12 с трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилатом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₄ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z=653,2; найдено 653,2.

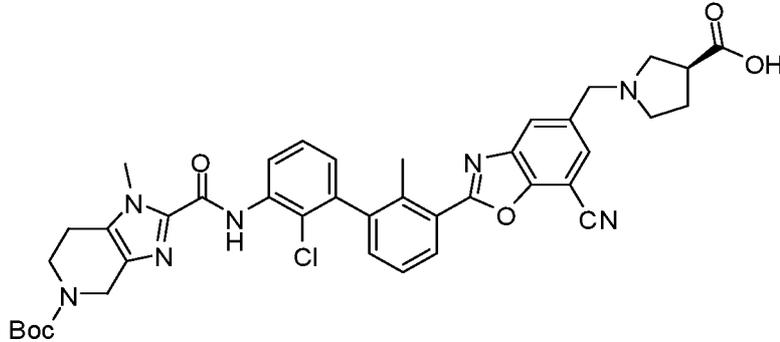
Стадия 3: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата



Суспензию трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (3,56 г, 6,28 ммоль) и диоксида марганца (10,92 г, 126 ммоль) в ДХМ (60 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, а затем упаривали с получением неочищенного осадка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС

рассчитано для $C_{35}H_{32}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=651,2$; найдено 651,2

Стадия 4: (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



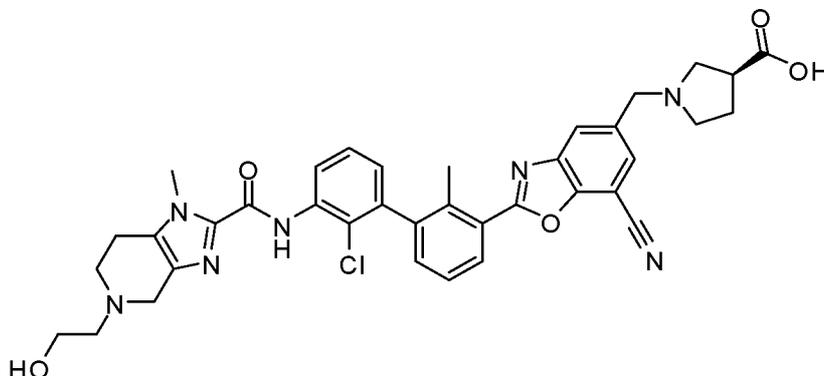
К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (100 мг, 0,153 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (26,5 мг, 0,230 ммоль) и ТЕА (0,085 мл, 0,614 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (48,8 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{41}ClN_7O_6$ $(M+H)^+$: $m/z=750,3$; найдено 750,3.

Стадия 5: (S)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,067 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) и MeOH (0,013 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{33}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=650,3$; найдено 650,3.

Пример 93

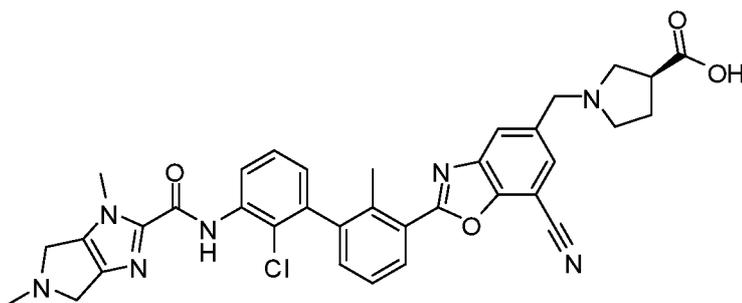
(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



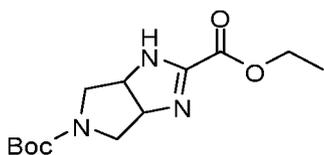
К раствору (S)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 92, Стадия 5: 20 мг, 0,031 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (9,8 мг, 0,046 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,4 мг, 0,037 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли 2 Н водный раствор HCl (0,2 мл), и реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли MeOH, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₇ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3.

Пример 94

(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

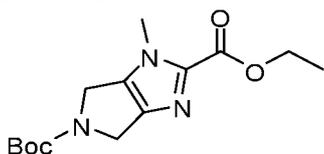


Стадия 1: 5-трет-бутил 2-этил 3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2,5(1H)-дикарбоксилат



К раствору цис-трет-бутил 3,4-диаминопирролидин-1-карбоксилата (Pharmablock, кат. №РВ05568: 800 мг, 3,97 ммоль) в HFIP (5 мл) добавляли этил 2-этокси-2-иминоацетат (577 мг, 3,97 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи до добавления насыщенного раствора NaCl. Затем добавляли 1N HCl до доведения pH до 1, раствор затем экстрагировали EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем элюируя 0-10% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₂₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z=284,3; найдено 284,3.

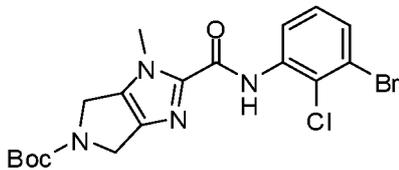
Стадия 2: 5-трет-бутил 2-этил 1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-2,5(1H)-дикарбоксилат



К раствору оксалилхлорида (0,13 мл, 1,48 ммоль) в ДХМ (4 мл) медленно добавляли ДМСО (0,21 мл, 2,96 ммоль) в течение 30 минут. В полученный раствор порциями добавляли ДХМ раствор 5-трет-бутил 2-этил 3а,4,6,6а-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2,5(1H)-дикарбоксилата (210 мг, 0,74 ммоль). После добавления, раствор перемешивали в течение 30 минут до добавления DIEA (0,86 мл, 4,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. в течение 2 часов, в которую затем добавляли насыщенный раствор NH₄Cl. Смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА (3 мл), последовательно добавляли K₂CO₃ (273 мг, 1,97 ммоль) и метилиодид (0,12 мл, 1,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи до добавления 3 мл воды. Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, с

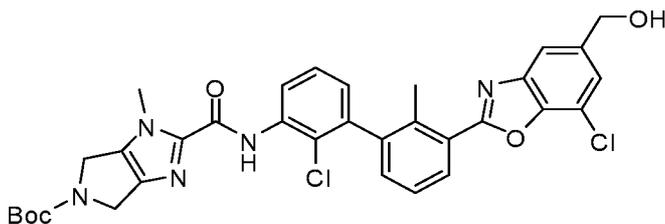
получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=296,2$; найдено 296,2.

Стадия 3: трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилата



Трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 М, 2,13 мл) добавляли к раствору 5-трет-бутил 2-этил 4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-2,5(1H)-дикарбоксилата (400 мг, 1,42 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (323мг, 1,56 ммоль) в ТГФ (12,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $C_{18}H_{21}BrClN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=457,0$; найдено 457,0.

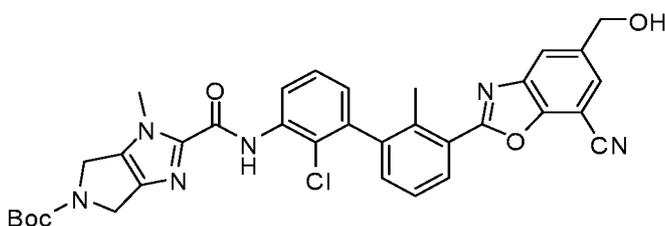
Стадия 4: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилат



К смеси трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилата (150 мг, 0,33 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 158 мг, 0,39 ммоль), и дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II) (27 мг, 0,033 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли натрий карбонат (70 мг, 0,66 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при $100^\circ C$ в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь

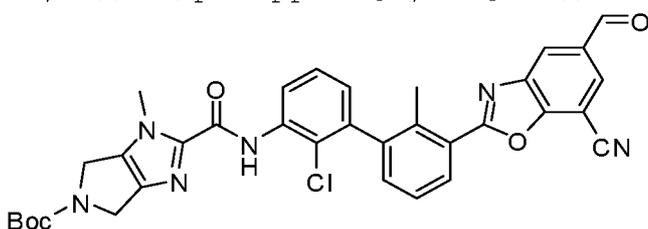
экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0–100% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=648,2$; найдено 648,2.

Стадия 5: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилат



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12 с трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилатом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пирозин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=639,2$; найдено 639,2.

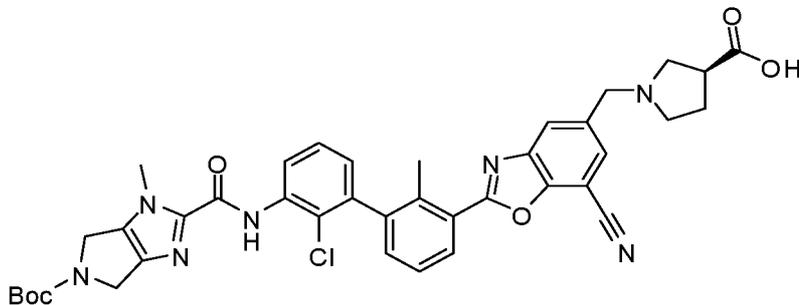
Стадия 6: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилат



Суспензию трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) и диоксида марганца (54 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, а затем упаривали с получением неочищенного осадка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС

рассчитано для $C_{34}H_{30}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=637,2$; найдено 637,2.

Стадия 7: (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилата (15,0 мг, 0,024 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (6,5 мг, 0,047 ммоль) и ТЕА (0,013 мл, 0,094 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,5 мг, 0,035 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}ClN_7O_6$ $(M+H)^+$: $m/z=736,3$; найдено 736,3.

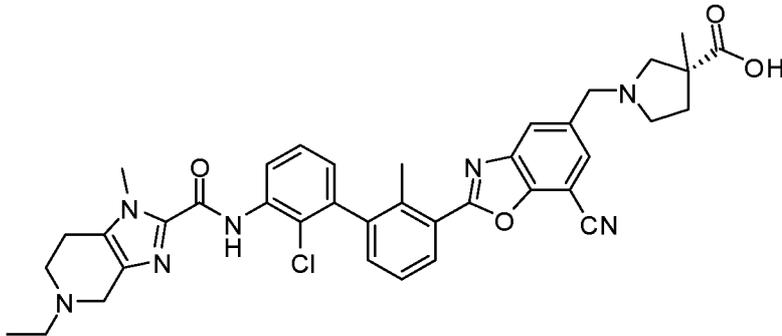
Стадия 8: (S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,014 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа., затем упаривали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (1,0 мл), затем добавляли формальдегид (37% масс. в воде, 0,02 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,8 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением

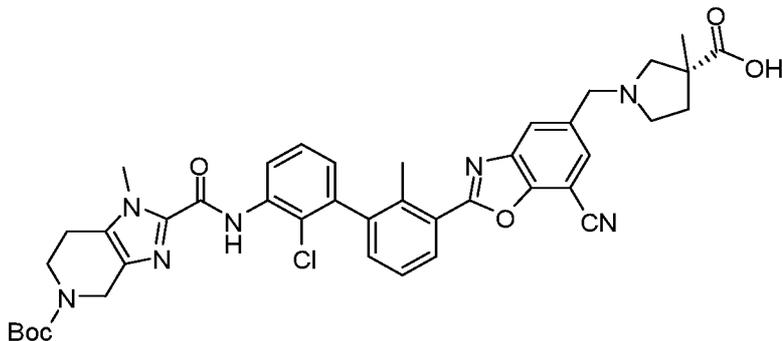
желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{33}ClN_7O_4 (M+H)^+$: $m/z=650,3$; найдено 650,3.

Пример 95

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Пример 92, стадия 3: 25 мг, 0,043 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту (7,7 мг, 0,056 ммоль) и ТЕА (0,02 мл, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (12,2 мг, 0,056 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (рН=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{43}ClN_7O_6 (M+H)^+$: $m/z=764,3$; найдено 764,3.

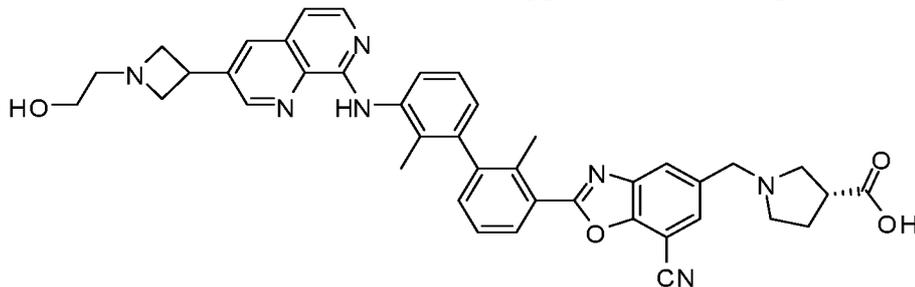
Стадия 2: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-

метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

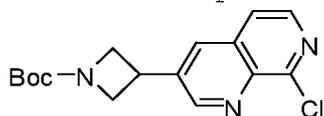
К раствору (S)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (1,0 мл), затем добавляли ацетальдегид (3,0 мг, 0,065 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,8 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{39}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=692,3; найдено 692,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,95 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,52-4,14 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,88-3,24 (м, 8H), 3,03 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,39-1,79 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 96

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



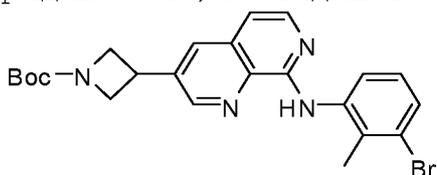
Стадия 1: трет-бутил 3-(8-хлор-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата



В длинную, тонкую (~20 мл) виалу из боросиликатного стекла с магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием добавляли 4,7-ди-

трет-бутил-1,10-фенантролин (12,01 мг, 0,041 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot \text{глим}$ (9,02 мг, 0,041 ммоль) и 1,0 мл ТГФ. Виалу закрывали крышкой и полученную суспензию в течение короткого времени нагревали с помощью фена до полного растворения соли никеля и лиганда, получая бледно-зеленый раствор. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением тонкого покрытия из лигированного никелевого комплекса (бледно-зеленый цвет). После высыхания, последовательно добавляли 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридин (100 мг, 0,411 ммоль), трет-бутил 3-(трифтор-14-боранил)азетидин-1-карбоксилат, соль калия (Combi-Blockс, кат. №QC-6288: 108 мг, 0,411 ммоль), $[\text{Ir}\{\text{dFCF}_3\text{ppy}\}_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ (Aldrich, кат. №804215: 10,37 мг, 10,27 мкмоль) и карбонат цезия (201 мг, 0,616 ммоль). Виалу затем закрывали и продували, и четырежды откачивали воздух. В инертной атмосфере, вводили 1,4-диоксан (10 мл). Виалу, содержащую все реагенты, дополнительно заматывали парафильмом и перемешивали в течение 24 часов приблизительно на расстоянии 4 см от двух люминесцентных лампочек мощностью 26 Вт. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=320,2; найдено 320,2.

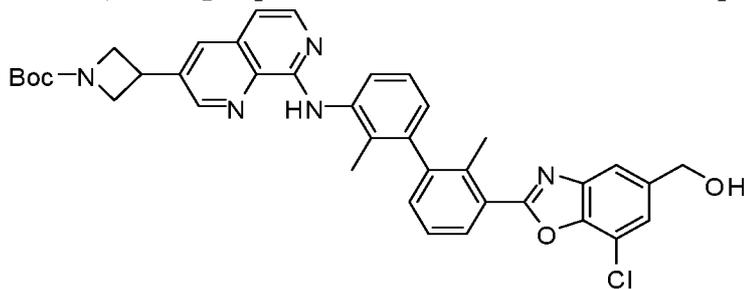
Стадия 2: трет-бутил 3-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат



Смесь 3-бром-2-метиланилина (31,4 мг, 0,169 ммоль), трет-бутил 3-(8-хлор-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,141 ммоль) и серной кислоты (7,50 мкл, 0,141 ммоль) в изопропанол (10 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. К реакционной смеси добавляли водный раствор NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (123 мг, 0,56 ммоль) и TEA (57,0 мг, 0,56 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов до добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали

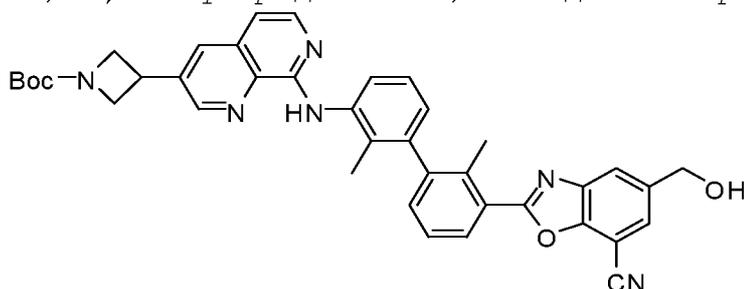
этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0–100% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=469,1/471,1$; найдено 469,2/471,2.

Стадия 3: трет-бутил 3-(8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата



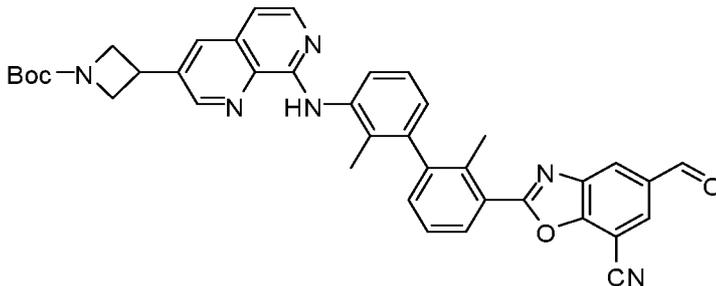
Смесь трет-бутил 3-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (39,1 мг, 0,083 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 40 мг, 0,10 ммоль), натрий карбоната (24 мг, 0,22 ммоль) и тетракис(трифенилафосфин)палладия(0) (10 мг, 8,9 мкмоль) в смеси вода (150 мкл) и 1,4-диоксан (750 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, а затем промывали H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0–10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{ClN}_5\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=662,3$; найдено 662,3.

Стадия 4: трет-бутил 3-(8-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат



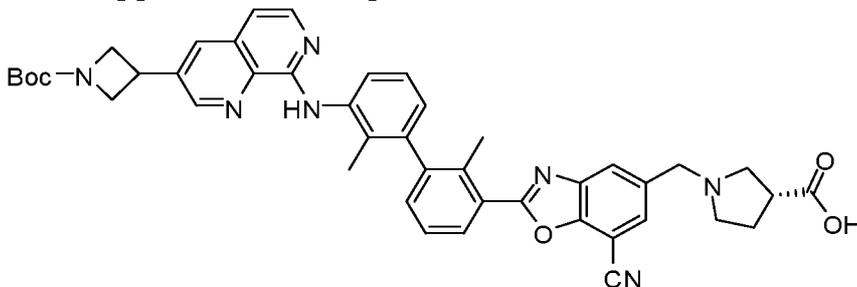
Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным для *Примера 12* с трет-бутил 3-(8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилатом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиразин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{37}N_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=653,3$; найдено 653,3.

Стадия 5: трет-бутил 3-(8-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат



Суспензию трет-бутил 3-(8-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (59 мг, 0,09 ммоль) и диоксида марганца (216 мг, 2,42 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, а затем упаривали с получением неочищенного осадка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{35}N_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=651,3$; найдено 651,3.

Стадия 6: (R)-1-((2-(3'-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 3-(8-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в

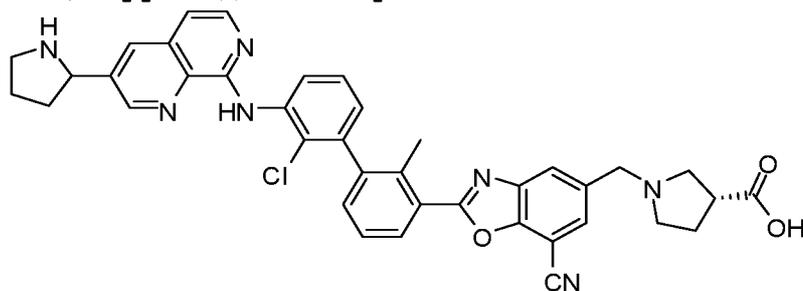
ДХМ (1 мл) добавляли (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (5,3 мг, 0,05 ммоль) и ТЕА (0,008 мл, 0,061 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,8 мг, 0,046 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₄H₄₄N₇O₅ (M+H)⁺: m/z=750,3; найдено 750,3.

Стадия 7: (*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

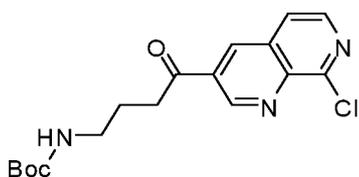
К раствору (*R*)-1-((2-(3'-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,013 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (1,0 мл), и добавляли 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегид (9,8 мг, 0,046 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,4 мг, 0,037 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли 2 Н HCl раствор в воде (0,2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH=2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3.

Пример 97

(3*R*)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

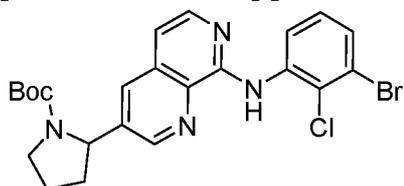


Стадия 1: трет-бутил 4-(8-хлор-1,7-нафтиридин-3-ил)-4-оксобутилкарбамат



К раствору н-бутиллития (2,0 М в циклогексане, 0,41 мл, 0,821 ммоль) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридин (100 мг, 0,411 ммоль) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 1 часа, добавляли трет-бутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилат (Aldrich, кат. №464856: 0,140 мл, 0,821 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов, к смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl , экстрагировали ДХМ 3 раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0–100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=350,1$; найдено 350,1.

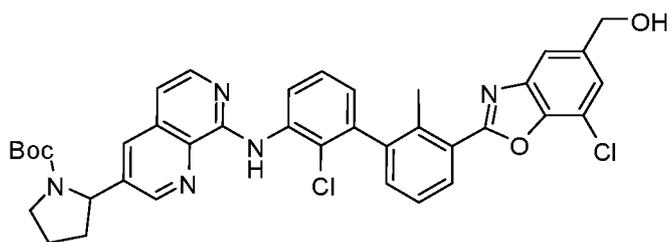
Стадия 2: трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат



В реакционной вialsе, в изопропанолe (10 мл) суспендировали 3-бром-2-хлоранилин (85 мг, 0,412 ммоль) и трет-бутил 4-(8-хлор-1,7-нафтиридин-3-ил)-4-оксобутилкарбамат (120 мг, 0,343 ммоль). К реакционной смеси добавляли серную кислоту (0,018 мл, 0,343 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов, затем упаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в ДХМ (1,0 мл), TEA (0,1 мл, 0,68 ммоль) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (145 мг, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи до добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл), затем добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (123 мг, 0,56 ммоль) и TEA (57,0 мг, 0,56 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов до добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь

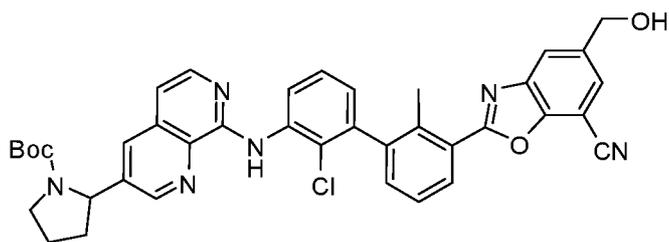
затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClN}_4\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=503,1$; найдено 503,1.

Стадия 3: трет-бутил 2-(8-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Смесь N-(3-бром-2-хлорфенил)-3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-амин (30 мг, 0,075 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 38 мг, 0,075 ммоль), натрий карбоната (16 мг, 0,15 ммоль) и тетракис(трифенилафосфин)палладия(0) (8,7 мг, 7,5 мкмоль) в смеси вода (150 мкл) и 1,4-диоксан (750 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, а затем промывали H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=696,2$; найдено 696,2.

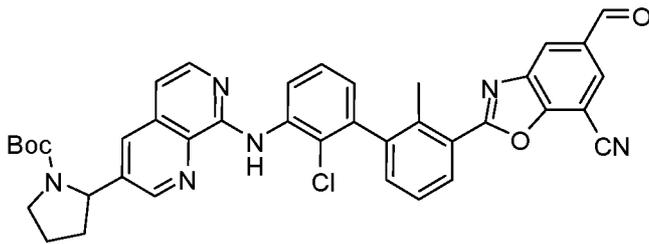
Стадия 4: трет-бутил 2-(8-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)пирролидин-1-карбоксилат



Данное соединениесоединение получали, используя процедуры,

аналогичные описанным для Примера 12 с трет-бутил 2-(8-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилатом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{36}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=687,2; найдено 687,2.

Стадия 5: трет-бутил 2-(8-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилат



Суспензию трет-бутил 2-(8-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) и диоксида марганца (216 мг, 2,42 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, а затем упаривали с получением неочищенного осадка, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{34}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=685,2; найдено 685,2.

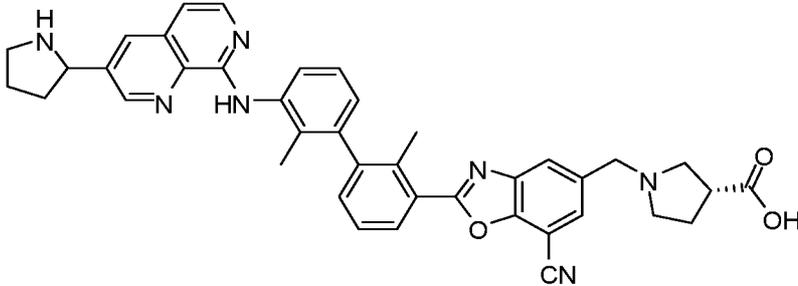
Стадия 6: (3R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору трет-бутил 2-(8-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (5,3 мг, 0,05 ммоль) и ТЕА (0,008 мл, 0,061 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,8 мг, 0,046 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем упаривали. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли

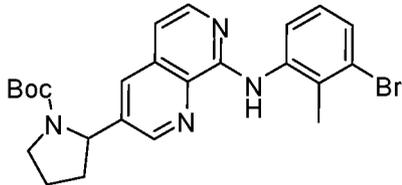
ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{35}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=684,2$; найдено 684,2.

Пример 98

(3R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилат



Данное соединениесоединение получали, используя процедуру, аналогичную описанной для *Примера 97* с 3-бром-2-метиланилином, замещающим 3-бром-2-хлоранилин на стадии 2. Энантимерно чистые соединения были получены путем разделения хиральной ВЭЖХ. Энантимерно чистое соединение (Пик 1 соединение) которое выходило первым при хроматографии, использовали для следующих реакций. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}BrN_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=483,1$, 485,1; найдено 483,1, 485,1.

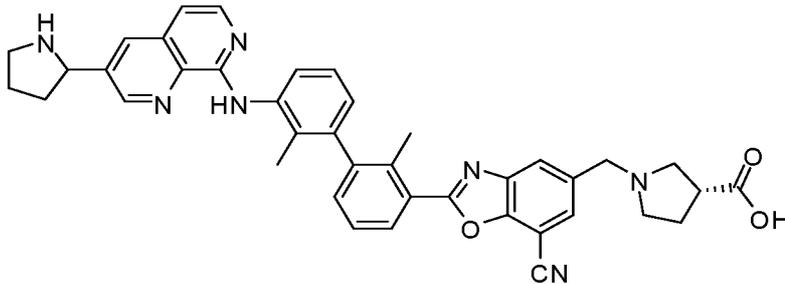
Стадия 2: (3R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для *Примера 97* с трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилатом, замещающим трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилат на Стадии 3. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{38}N_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=664,3$; найдено 664,3. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,04 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,19 (дд, $J=7,9$,

1,1 Гц, 2H), 8,12 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,58 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,95–4,81 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,81–3,16 (м, 7H), 2,57–2,50 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,29–2,07 (м, 5H), 2,05 (с, 3H).

Пример 99

(3R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилат



Данное соединение получали, используя процедуру, аналогичную описанной для примера 97 с 3-бром-2-метиланилином, замещающим 3-бром-2-хлоранилин в стадии 2. Энантиомерно чистые соединения были получены путем разделения хиральной ВЭЖХ. Энантиомерно чистое соединение (Пик 2 соединение), которое выходило вторым при хроматографии, использовали для следующих реакций. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{28}BrN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=483,1, 485,1; найдено 483,1, 485,1.

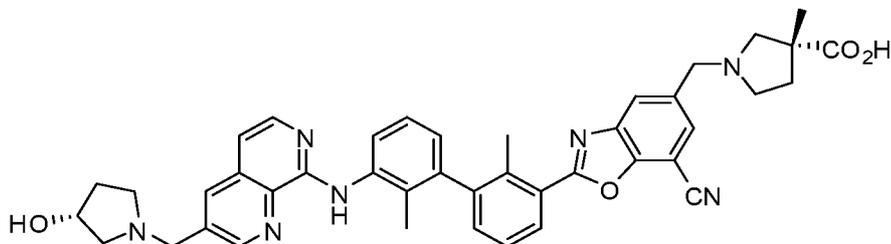
Стадия 2: (3R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 97 с трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилатом, замещающим трет-бутил 2-(8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) пирролидин-1-карбоксилат на Стадии 3. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая

желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{38}N_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=664,3$; найдено 664,3.

Пример 100

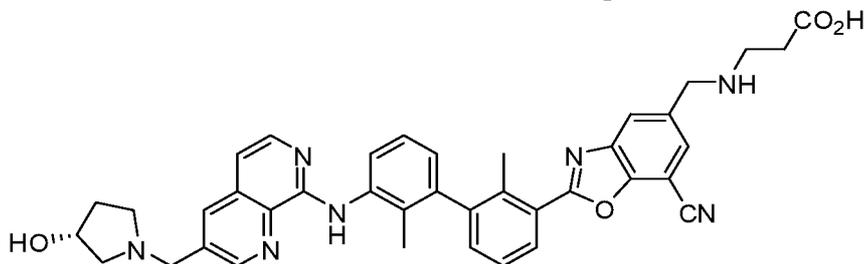
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24 с (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{42}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=708,3$; найдено 708,3. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,07 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,60 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 4,85-4,41 (м, 5H), 3,96-3,21 (м, 8H), 2,50 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,87 (м, 2H), 1,38 (с, 3H).

Пример 101

(R)-3-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метиламино) пропановая кислота

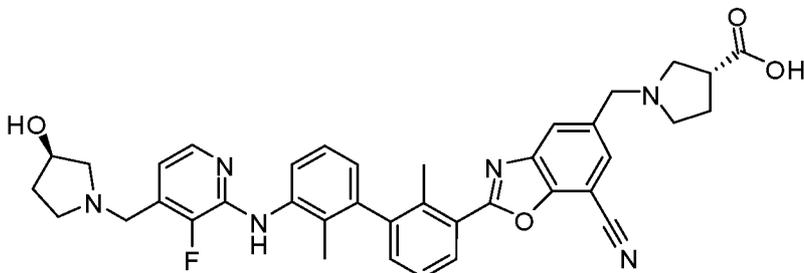


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24 с 3-аминопропановой кислотой, замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в

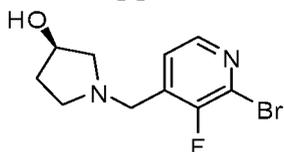
виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{38}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=668,3$; найдено 668,3.

Пример 102

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-фтор-4-((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) пиридин-2-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

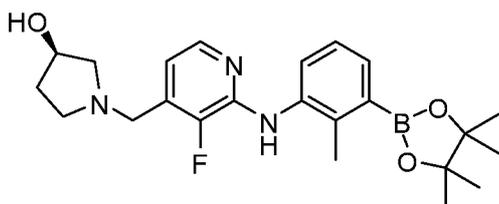


Стадия 1: (*R*)-1-((2-бром-3-фторпиридин-4-ил) метил) пирролидин-3-ол



Смесь 2-бром-3-фторизоникотинальдегида (70,0 мг, 0,343 ммоль) и (*R*)-пирролидин-3-ола (59,8 мг, 0,686 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 минут. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (218 мг, 1,029 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ, промывали 1 Н NaOH, водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Продукт очищали с помощью хроматографии, элюируя ДХМ/MeOH (MeOH 0-10%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{13}BrFN_2O$ $(M+H)^+$: $m/z=275,0$, 277,0; найдено 275,1, 277,1.

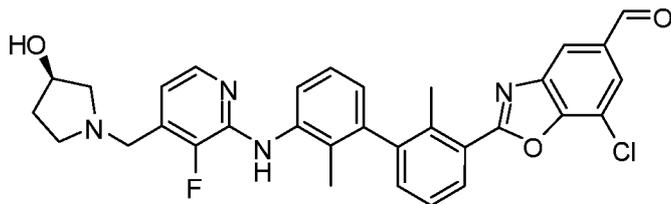
Стадия 2: (*R*)-1-((3-фтор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фениламино) пиридин-4-ил) метил) пирролидин-3-ол



Смесь 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) анилина (0,254 г, 1,090 ммоль), (*R*)-1-((2-бром-3-фторпиридин-4-ил) метил) пирролидин-3-ола (0,20 г, 0,727 ммоль), карбоната цезия (0,592 г, 1,817 ммоль) и хлор[(4,5-бис(дифенилафосфино)-

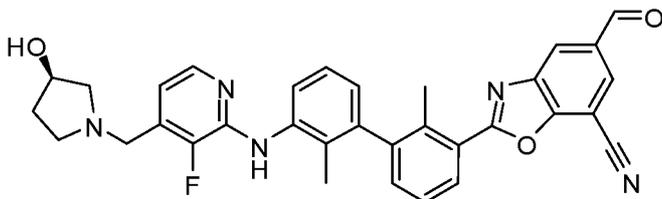
9,9-диметилксантен)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (0,019 г, 0,022 ммоль) в диоксане (3,0 мл) вакуумировали и заполняли азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и упаривали, и неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{32}BFN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=428,2; найдено 428,3.

Стадия 3: (R)-7-хлор-2-(3'-((3-фтор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



Смесь (R)-1-((3-фтор-2-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиридин-4-ил)метил)пирролидин-3-ола (0,10 г, 0,234 ммоль), 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбальдегида (Пример 10, Стадия 1: 0,098 г, 0,281 ммоль), фосфата калия, трехосновного (0,099 г, 0,468 ммоль) и тетраakis(трифенилафосфин)палладия(0) (0,027 г, 0,023 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) вакуумировали и заполняли азотом 3 раза, а затем реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, органическую фазу отделяли и промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и упаривали. Продукт очищали с помощью хроматографии, элюируя ДХМ/MeOH (MeOH 0-15%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{29}ClFN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=571,2; найдено 571,1.

Стадия 4: (R)-2-(3'-((3-фтор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12 с (R)-7-хлор-2-(3'-((3-фтор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегидом, замещающим

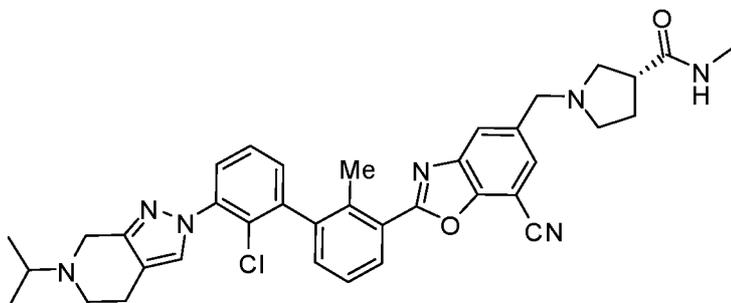
(7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиразин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{29}FN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=562,2; найдено 562,3.

Стадия 5: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-фтор-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 16 с (R)-2-(3'-(3-фтор-4-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридин-2-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим (S)-7-хлор-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{38}FN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=661,3; найдено 661,4.

Пример 103

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид

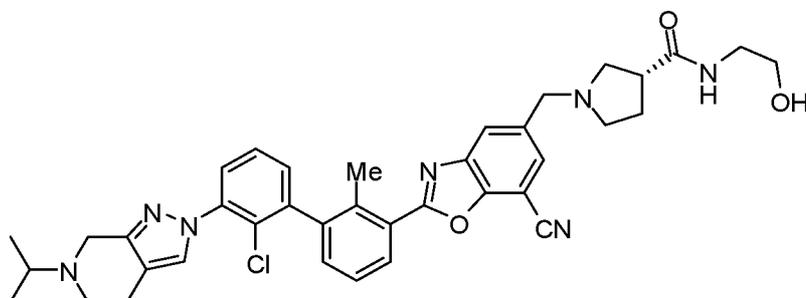


Основания Хунига (8,2 мкл, 0,047 ммоль) добавляли к ДМФА (157 мкл) раствору (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 87, 20 мг, 0,031 ммоль), 2M метиламина в ТГФ (23,6 мкл, 0,047 ммоль), и (бензотриазол-1-илокси) трис(диметиламино)гексафторфосфата фосфония (16,7 мг, 0,038 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС

рассчитано для $C_{37}H_{39}ClN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=648,3; найдено 648,3.

Пример 104

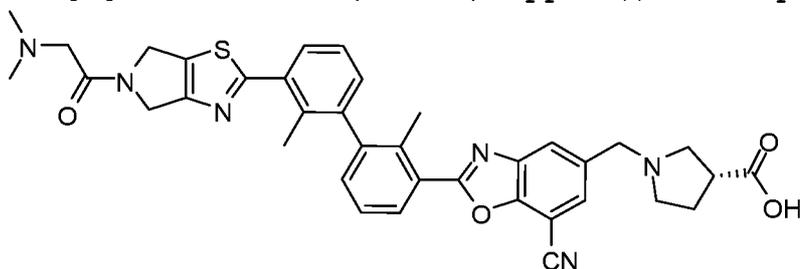
(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-карбоксамид



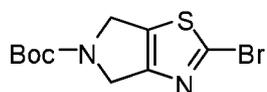
Основания Хунига (8,2 мкл, 0,047 ммоль) добавляли к ДМФА (157 мкл) раствору (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 87, 20 мг, 0,031 ммоль), 2-аминоэтанолу (4,0 мкл, 0,047 ммоль), и (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)гексафторфосфата фосфония (16,7 мг, 0,038 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{41}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=678,3; найдено 678,3.

Пример 105

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



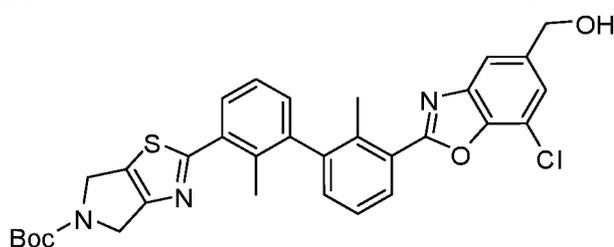
Стадия1: трет-бутил 2-бром-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 2-бром-5,6-дигидро-4H-

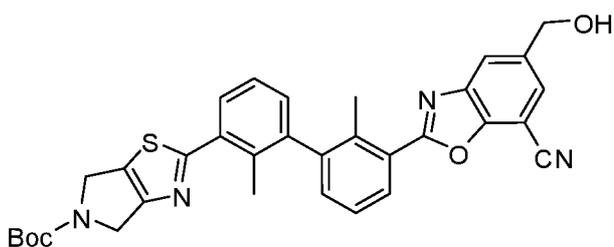
пирроло[3,4-d]тиазола, HBr (Aurum Pharm, кат. № MR22320: 220,0 мг, 0,769 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,269 мл, 1,539 ммоль) в ДХМ (5,0 мл), добавляли Вос-ангидрид (201 мг, 0,923 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час, реакцию смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат упаривали с получением неочищенного трет-бутил 2-бром-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилата (220 мг, 0,724 ммоль, 93,6% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₀H₁₄BrN₂O₂S (M+H)⁺: m/z=305,0/307,0; найдено 305,0/307,0.

Стадия 2: трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилат



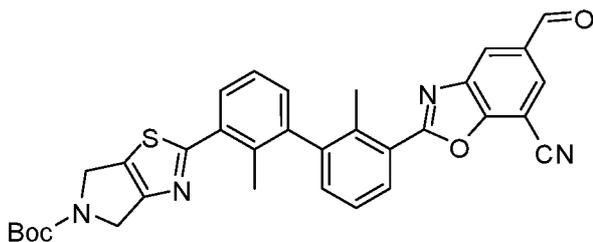
Суспензию (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 59, Стадия 2: 275 мг, 0,561 ммоль), трет-бутил 2-бром-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (171 мг, 0,561 ммоль), тетраakis(трифенилафосфин)палладия(0) (64,9 мг, 0,056 ммоль) и натрий карбоната (149 мг, 1,404 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли EtOAc (150 мл), и промывали водой (3×15 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-40% EtOAc/ДХМ с получением трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилата (280 мг, 0,476 ммоль, 85% выход). ЖХ-МС рассчитано для C₃₂H₃₁ClN₃O₄S (M+H)⁺: m/z=588,2; найдено 588,3.

Стадия 3: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилат



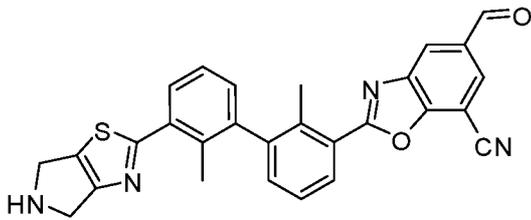
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12 с трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилатом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пирозин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{31}N_4O_4S$ (M+H)⁺: m/z=579,2; найдено 579,2.

Стадия 4: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилат



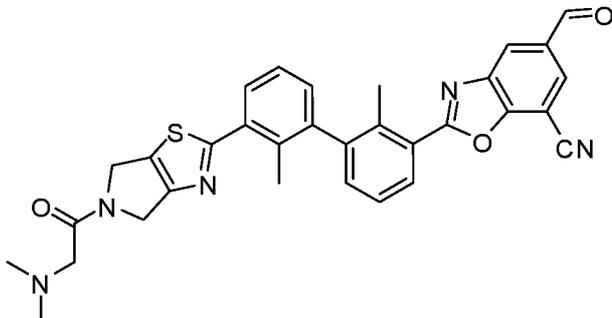
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (0,93 г, 1,607 ммоль) в ДХМ (10,0 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (1,022 г, 2,411 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (4×80 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилата (0,90 г, 1,56 ммоль, 97% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{29}N_4O_4S$ (M+H)⁺: m/z=577,2; найдено 577,1.

Стадия 5: 2-(3'-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



трет-Бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6Н)-карбоксилат (200 мг, 0,347 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и ТФК (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением 2-(3'-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила в виде его соли ТФК, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{21}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=477,1; найдено 477,1.

Стадия 6: 2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



К перемешиваемому раствору 2-(3'-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (100,0 мг, 0,210 ммоль) и диметилглицина (26,0 мг, 0,250 ммоль) в ДМФА (5,0 мл), последовательно добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)гексафторфосфат урония (79,8 мг, 0,210 ммоль), и N,N-диизопропилэтиламин (146,2 мкл, 0,84 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час, реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (3×10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением неочищенного 2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (105 мг, 0,187 ммоль, 89% выход). ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{28}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=562,2; найдено

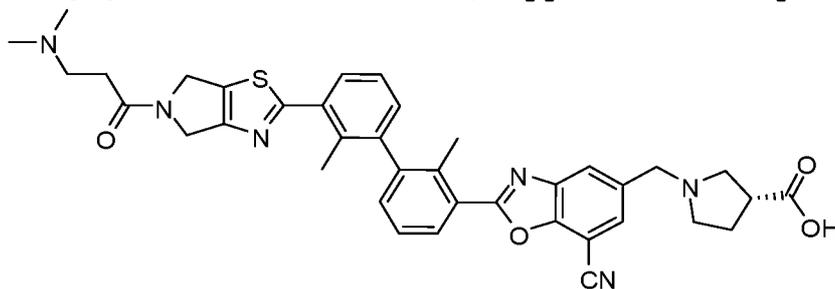
562,2.

Стадия 7: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Раствор (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (15,37 мг, 0,134 ммоль), 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (50,0 мг, 0,089 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,019 мл, 0,107 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (56,6 мг, 0,267 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ЖХМС (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₇N₆O₄S (M+H)⁺: m/z=661,3; найдено 661,2. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,38 (с, 1H), 8,20 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,33 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,99-4,64 (м, 4H), 4,56 (уш, с, 2H), 4,29 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,72-3,16 (м, 5H), 2,87 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,20 (д, J=5,3 Гц, 3H), 2,25-1,99 (м, 2H).

Пример 106

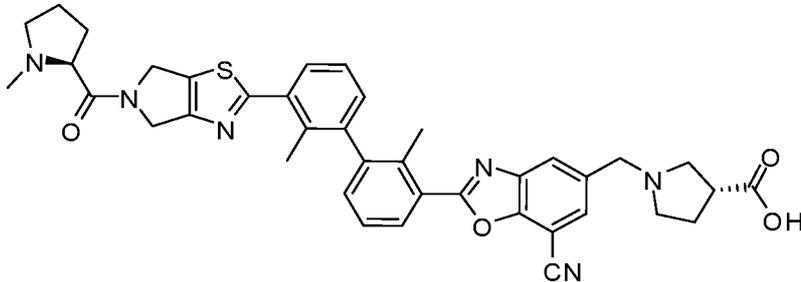
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 105 с 3-(диметиламино)пропановой кислотой, замещающей диметилглицин на Стадии 6. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₈H₃₉N₆O₄S (M+H)⁺: m/z=675,3; найдено 675,3.

Пример 107

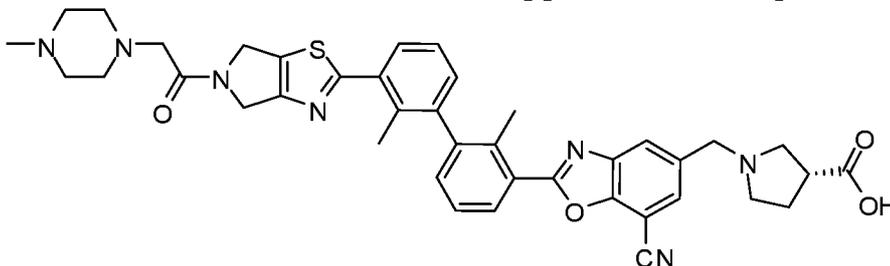
(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(S)-1-метилпирролидин-2-карбонил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 105 с (S)-1-метилпирролидин-2-карбоновой кислотой, замещающей диметилглицин на Стадии 6. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=687,3; найдено 687,2.

Пример 108

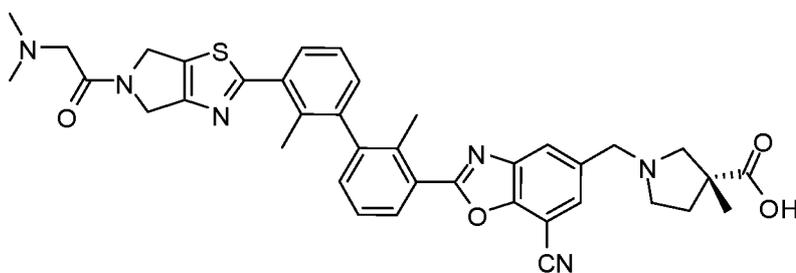
(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 105 с 2-(4-метилпиперазин-1-ил)уксусной кислотой, замещающей диметилглицин на Стадии 6. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{42}N_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z=716,3; найдено 716,2.

Пример 109

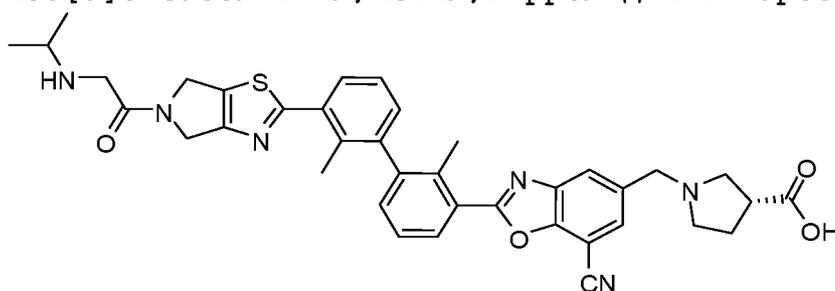
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



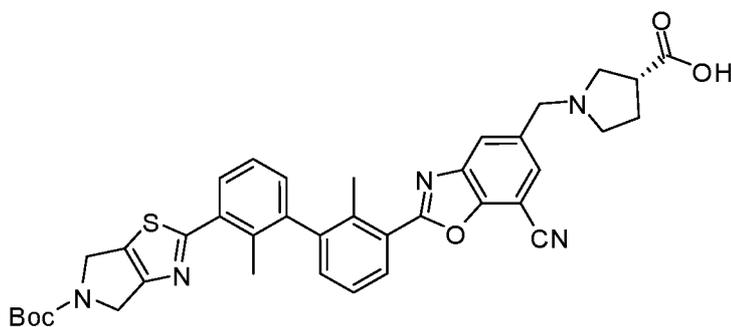
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 105 с (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 7. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{39}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=675,3; найдено 675,3.

Пример 110

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(изопропиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



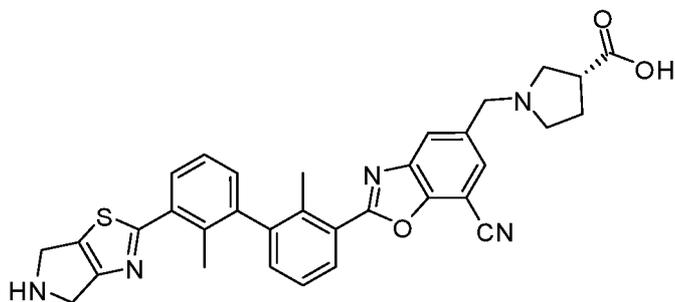
Стадия 1: (R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Суспензию (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (39,9 мг, 0,347 ммоль), трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (Пример 105, Стадия 4: 100,0 мг, 0,173 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,045 мл, 0,260

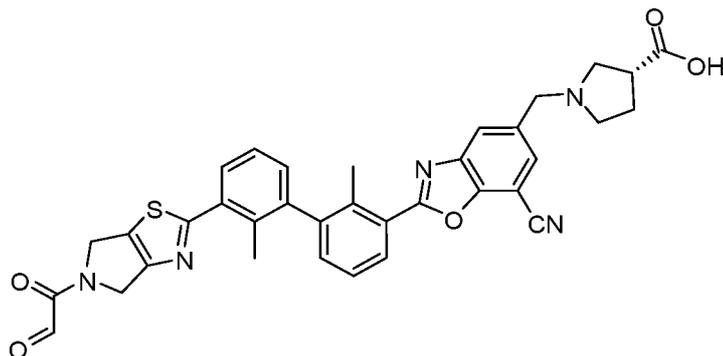
ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) оставляли перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (110 мг, 0,520 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали водой (3×15 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали ДХМ/изо-PrOH (2:1, 3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=676,3$; найдено 676,2.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



(R)-1-((2-(3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (105 мг, 0,155 ммоль) растворяли в ДХМ/ТФК (1:1, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=576,2$; найдено 576,2.

Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-оксоацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (700,0 мг, 1,216 ммоль) и 2-оксоуксусной кислоты (270 мг, 3,65 ммоль) в ДМФА (8,0 мл), последовательно добавляли N,N,N',N'-тетраметил-0-(7-азабензотриазол-1-ил)гексафторфосфат урония (462 мг, 1,216 ммоль), и N,N-диизопропилэтиламин (0,424 мл, 2,432 ммоль) при к.т. Через 1 час, смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали водой (3×25 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали ДХМ/изо-PrOH (2:1, 3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат упаривали с получением желаемого альдегида (710 мг, 1,12 ммоль, 92,3% выход). ЖХ-МС рассчитано для C₃₅H₃₀N₅O₅S (M+H)⁺: m/z=632,2; найдено 632,2.

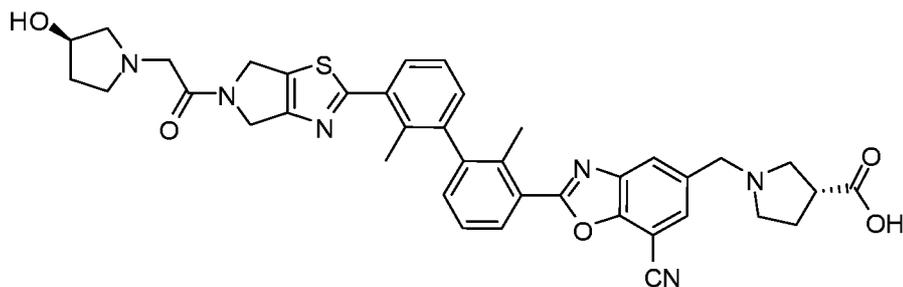
Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(изопропиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Суспензию пропан-2-амин (5,61 мг, 0,095 ммоль) и (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-оксоацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,047 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,025 мл, 0,142 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) оставляли перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (8,95 мг, 0,142 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли MeOH и очищали на препаративной ЖХМС (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₈H₃₉N₆O₄S (M+H)⁺: m/z=675,3; найдено 675,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,85 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,22 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (т, J=6,9 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,09-4,66 (м, 4H), 4,57 (с, 2H), 4,09 (м, 2H), 3,70-3,15 (м, 6H), 2,46 (с, 3H), 2,23 (м, 1H), 2,22 (д, J=5,3 Гц, 3H), 2,07 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 111

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-

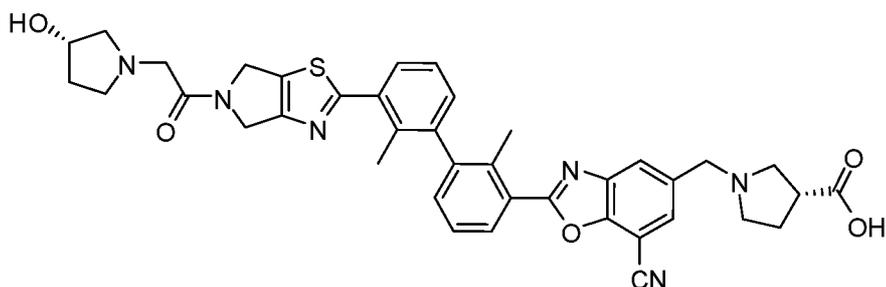
карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 110 с (R)-пирролидин-3-олом, замещающим пропан-2-амин на Стадии 4. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,2.

Пример 112

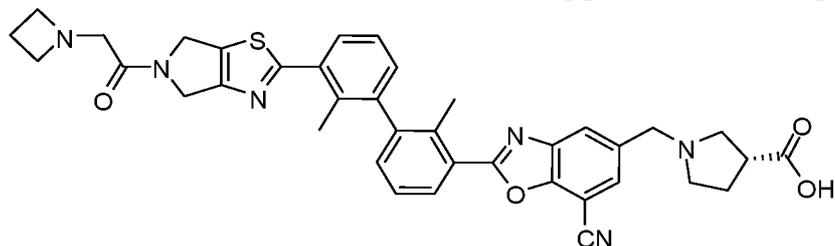
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 110 с (S)-пирролидин-3-олом, замещающим пропан-2-амин на Стадии 4. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,2.

Пример 113

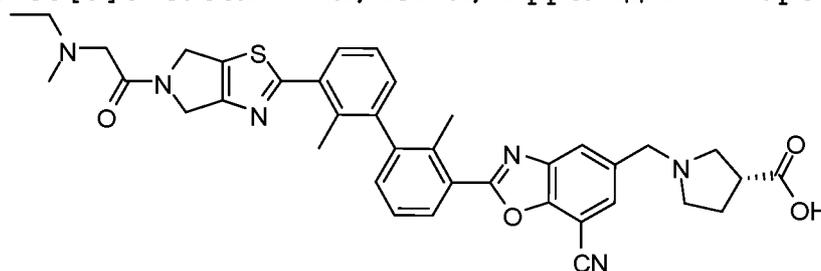
(R)-1-((2-(3'-(5-(2-(азетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 110 с азетидином, замещающим пропан-2-амин на Стадии 4. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{37}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=673,3; найдено 673,2.

Пример 114

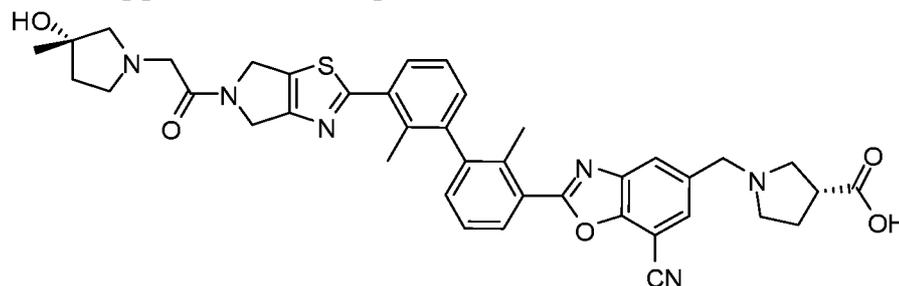
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 110 с N-метилэтанамин, замещающим пропан-2-амин на Стадии 4. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{39}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=675,3; найдено 675,3.

Пример 115

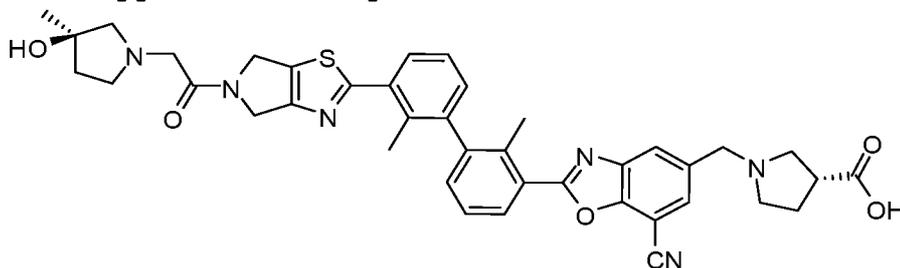
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензооксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 110 с (S)-3-метилпирролидин-3-олом, замещающим пропан-2-амин на Стадии 4. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{41}N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=717,3; найдено 717,2.

Пример 116

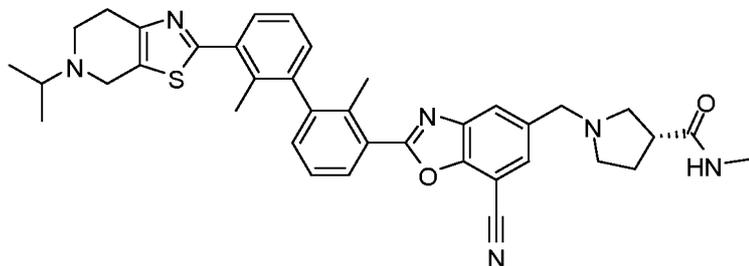
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для для Примера 110 с (R)-3-метилпирролидин-3-олом, замещающим пропан-2-амин на Стадии 4. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого соединения в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{41}N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=717,3; найдено 717,3.

Пример 117

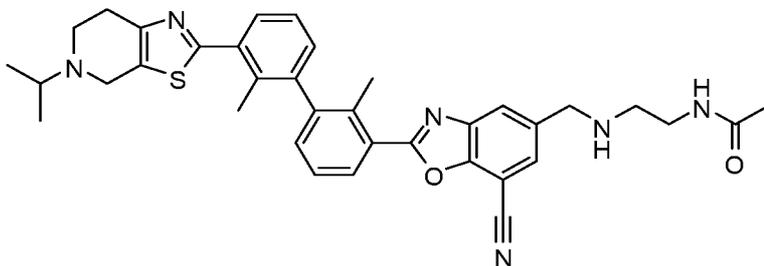
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) -N-метилпирролидин-3-карбоксамид



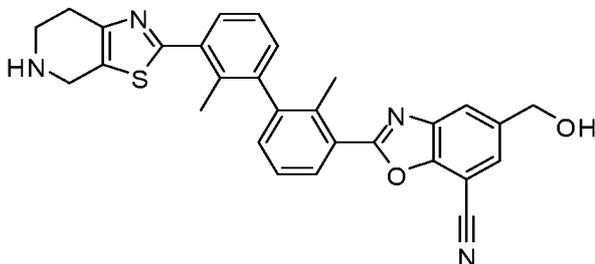
В 1 драмовой виале (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновую кислоту (Пример 63, конечный продукт: 20 мг, 0,032 ммоль) и метиламин в ТГФ (2,0 М, 100 мкл) растворяли в ДМФА. DIPEA (27,6 мкл, 0,158 ммоль) и N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметил)-N-оксид метилметанаминия гексафторфосфата (36,1 мг, 0,095 ммоль) одной порцией добавляли к реакционной смеси. Через 5 часов, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{41}N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=645,3; найдено 645,2.

Пример 118

N-(2-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)этил)ацетамид

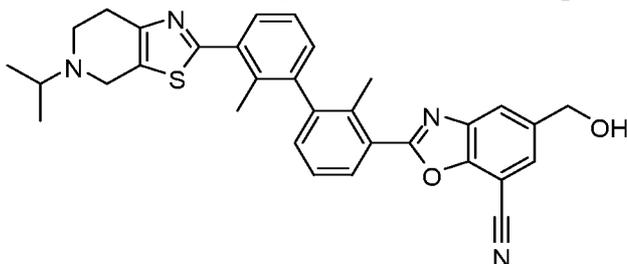


Стадия 1: 2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



В 4 драмовой виале обрабатывали трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (Пример 63, Стадия 1: 368 мг, 0,62 ммоль) в метаноле (3 мл) 4 Н НСl в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 40 °С. Через 2 часа, реакционную смесь упаривали до сухого состояния и использовали в неочищенном виде без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₉H₂₅N₄O₂S (M+H)⁺: m/z=493,2; найдено 493,1.

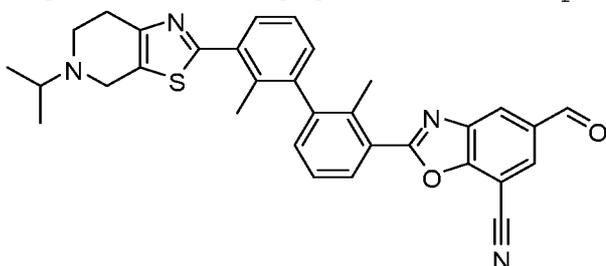
Стадия 2: 5-(гидроксиметил)-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



В 1 драмовой виале растворяли 2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил (306 мг, 0,62

ммоль) в ДХМ (3 мл) с получением желтого раствора. К реакционной смеси добавляли ацетон (306 мкл, 4,17 ммоль) и DIPEA (292 мкл, 1,67 ммоль). Через 1 час, к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидриднатрия (880 мг, 4,17 ммоль). Через 5 часов, добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (5 мл) с последующей экстракцией ДХМ (5 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M+N)⁺: m/z=535,2; найдено 535,3.

Стадия 3: 5-формил-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



К раствору 5-(гидроксиметил)-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (332 мг, 0,62 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (395 мг, 0,93 ммоль). Через 1 час, насыщенный NaHCO_3 (5 мл) добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией ДХМ (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (M+N)⁺: m/z=533,2; найдено 533,3.

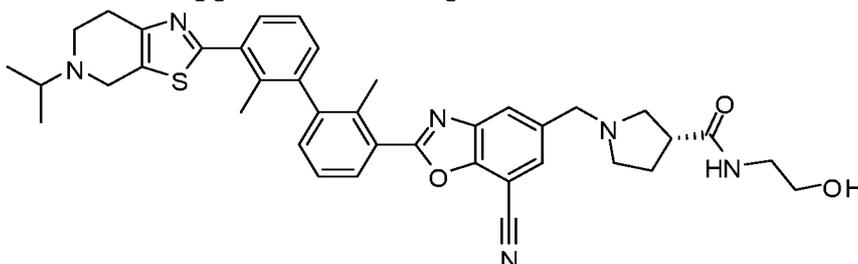
Стадия 4: N-(2-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)этил)ацетамид

В 1 драмовой виале тиазол 5-формил-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил (10 мг, 0,019 ммоль), DIPEA (5 мкл, 0,032 ммоль) и N-ацетилэтилендиамин (Aldrich, кат. №397261: 5 мг) растворяли в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов, а затем к реакционной смеси одной порцией добавляли цианоборогидрид натрия (6 мг, 0,095 ммоль). Через 2 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной

ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{39}N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=619,3; найдено 619,2.

Пример 119

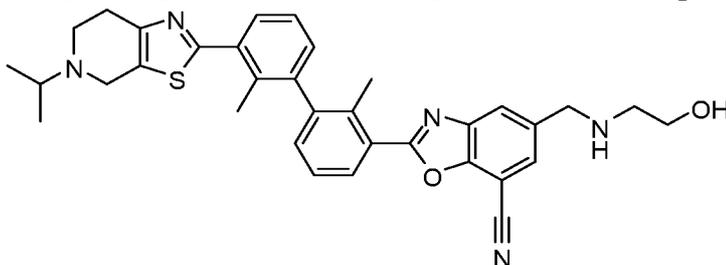
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-карбоксамид



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 117 с этаноламином, замещающим метиламин. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{43}N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=675,3; найдено 675,3.

Пример 120

5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил

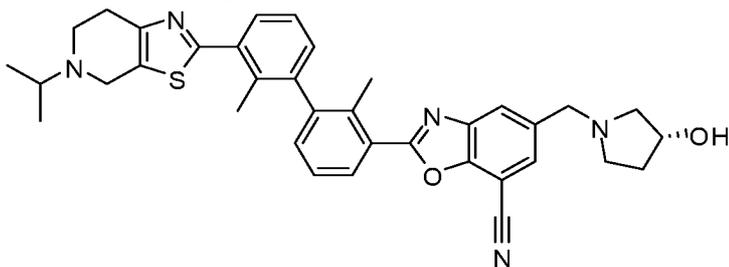


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 118 с этаноламином, замещающим N-ацетилэтилендиамин на Стадии 4. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{36}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=578,3; найдено 578,2.

Пример 121

(R)-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-

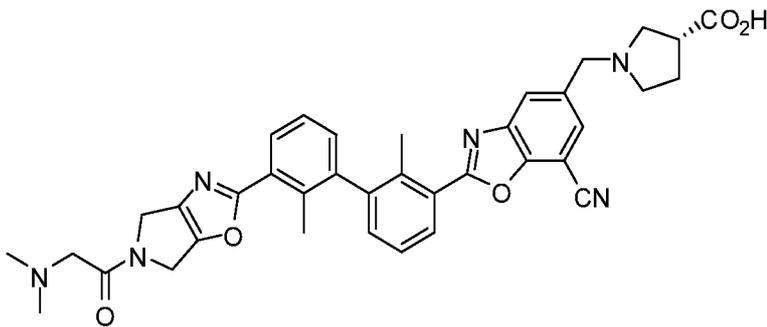
диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



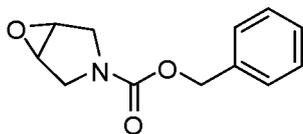
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 118 с (R)-3-гидроксипирролидином (Aldrich, кат. №382981), замещающим *N*-ацетилэтилендиамин на Стадии 4. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₈N₅O₂S (M+H)⁺: m/z=604,3; найдено 604,2.

Пример 122

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



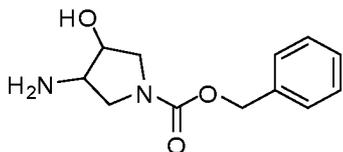
Стадия 1: Бензил 6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат



К раствору бензил 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (Aldrich, кат. №494127: 12,4 г, 61,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (16,20 г, 61,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, органический слой отделяли; водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-50% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением желаемого продукта в виде

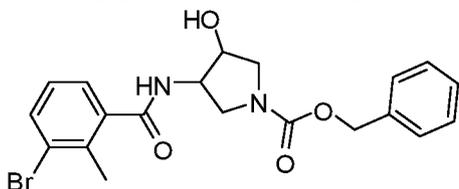
прозрачного масла (13 г, 97%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{14}NO_3$ $(M+H)^+$: $m/z=220,1$; найдено 220,1.

Стадия 2: Бензил 3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат



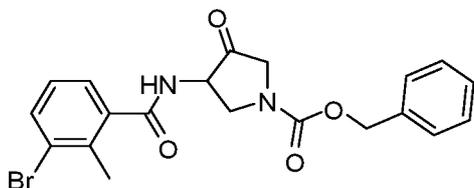
В колбу загружали бензил-6-окса-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат (13,0 г, 59,3 ммоль) и гидроксид аммония (115 мл, 2,96 моль). Реакционную смесь нагревали при $90^\circ C$ в течение ночи. Растворитель удаляли. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{17}N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=237,1$; найдено 237,1.

Стадия 3: Бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат



Раствор 3-бром-2-метилбензойной кислоты (9,70 г, 45,1 ммоль) в ДМФА (226 мл) добавляли N,N,N',N' -тетраметил- O -(7-азабензотриазол-1-ил)гексафторфосфат урония (18,87 г, 49,6 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут, добавляли бензил 3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (10,66 г, 45,1 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламин (23,57 мл, 135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, водный слой экстрагировали одной порцией ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-60% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением желаемого продукта (11,5 г, 59%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{22}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=433,1$; найдено 433,1.

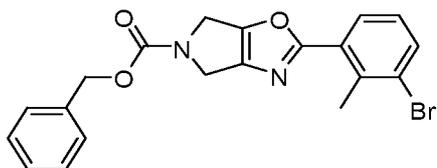
Стадия 4. Бензил-3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



К раствору бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (16,50 г, 38,1 ммоль) в ДХМ

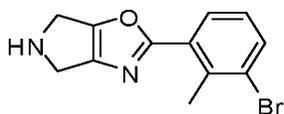
(200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (19,38 г, 45,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и 1 М раствором NaOH. После перемешивания в течение 1 часа, органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-50% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением желаемого продукта (9,2 г, 56%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₂₀BrN₂O₄ (M+H)⁺: m/z=431,1; найдено 431,1.

Стадия 5: бензил 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоксилат



К раствору бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (9,23г, 21,40 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли POCl₃ (2,00 мл, 21,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали одной порцией этилацетата. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом, и смесью изомеров гексана с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,85 г, 55%). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₈BrN₂O₃ (M+H)⁺: m/z=413,0; найдено 413,0.

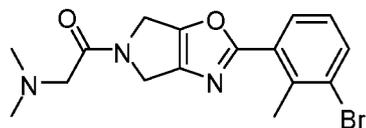
Стадия 6. 2-(3-Бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол



К раствору бензил 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоксилата (3,70 г, 8,95 ммоль) в ДХМ (60мл) добавляли 1 М BBr₃ в растворе ДХМ (17,91 мл, 17,91 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при той же температуре в течение 1 часа, реакционную смесь разбавляли ДХМ и насыщенным раствором NaHCO₃. Осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества

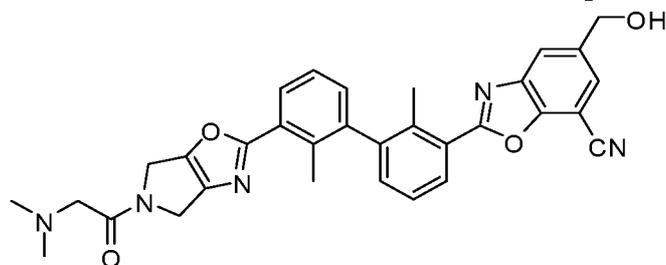
(2,0 г, 80%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{12}BrN_2O$ $(M+H)^+$: $m/z=279,0$; найдено 279,0.

Стадия 7. 1-(2-(3-Бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он



Раствор диметилглицина (20,5 мг, 0,199 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли к *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)гексафторфосфат урония (104 мг, 0,274 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут, 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол (55,5 мг, 0,199 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (104 мкл, 0,596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, водный слой экстрагировали одной порцией ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта (35 мг, 49%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{19}BrN_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=364,1$; найдено 364,1.

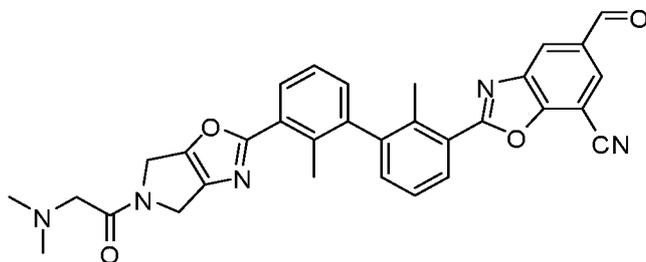
Стадия 8: 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (35,0 мг, 0,096 ммоль), 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 54, Стадия 2: 37,5 мг, 0,096 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (7,56 мг, 9,61 мкмоль) и гидрата трифосфата калия (48,7 мг, 0,211 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл)/воде (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Смесь разбавляли метанолом и раствором 1 Н HCl, и очищали препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого

продукта в виде светло-желтого твердого вещества (28 мг, 53%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{30}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z=548,2; найдено 548,3.

Стадия 9: 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



К раствору 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (28 мг, 0,051 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (26,0 мг, 0,061 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и 1 М раствором NaOH. После перемешивания в течение 1 часа, органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением желаемого продукта (28 мг, 100%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{28}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z=546,2; найдено 546,3.

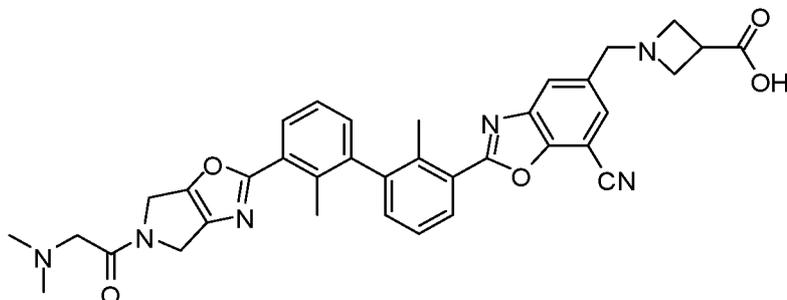
Стадия 10: (R)-1-((7-Циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (10,0 мг, 0,018 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,1 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DIEA (3,20 мкл, 0,018 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7,77 мг, 0,037 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и воде, и очищали препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{37}N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z=645,3; найдено 645,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,39 (с, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,84 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,65 (т, J=2,8 Гц,

1H), 4,55 (м, 3H), 4,30 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,70-3,10 (м, 5H), 2,89 (с, 6H), 2,44 (с, 3H), 2,35 (м, 5H).

Пример 123

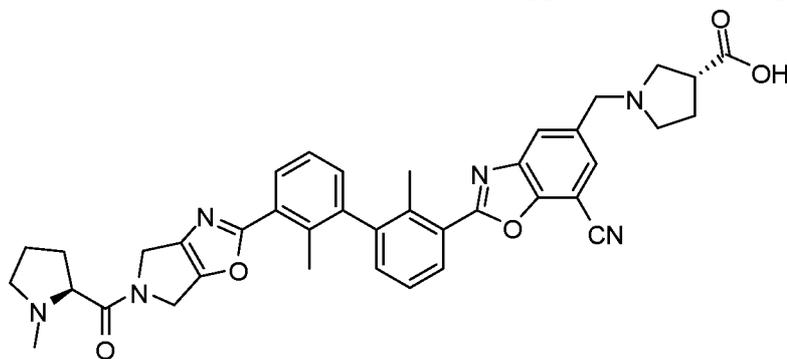
1-((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



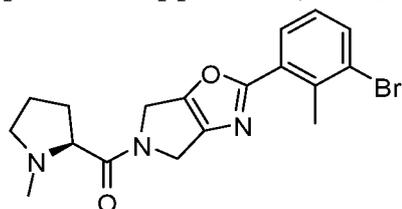
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с азетидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 10. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}N_6O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=631,3$; найдено 631,3.

Пример 124

(*R*)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-*L*-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



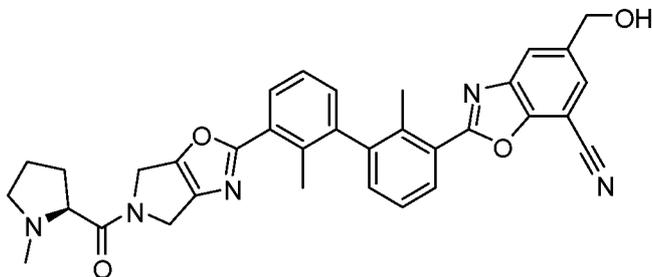
Стадия 1: 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(метил-*L*-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с метил-*L*-пролином, замещающим

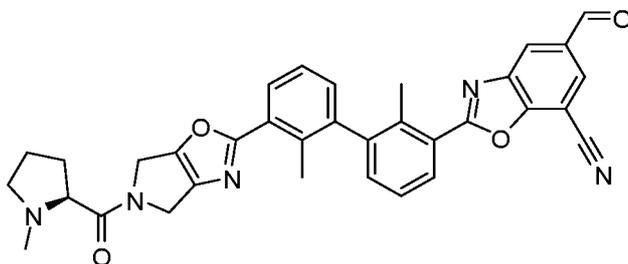
диметилглицин на Стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{21}BrN_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=390,1, 392,1$; найдено $390,1, 392,1$.

Стадия 2: 2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-L-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с 2-(3-бром-2-метилфенил)-5-(метил-L-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазолом, замещающим 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он на Стадии 8 ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{32}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=574,2$; найдено $574,2$.

Стадия 3: 2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-L-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с 2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-L-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил на Стадии 9. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{30}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=572,2$; найдено $572,2$.

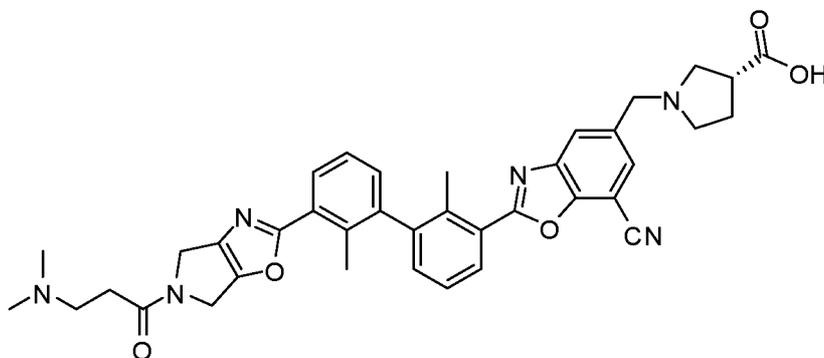
Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-L-пролил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с 2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-L-

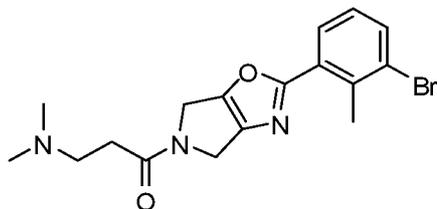
пролил) -5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) - [1,1'-бифенил]-3-ил) -5-формилбензо [d] оксазол-7-карбонитрилом, замещающим (2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо [d] оксазол-7-карбонитрил на Стадии 10. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z=671,3; найдено 671,3.

Пример 125

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

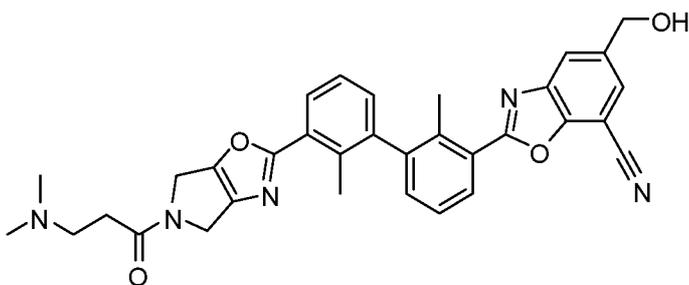


Стадия 1: 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] оксазол-5-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он



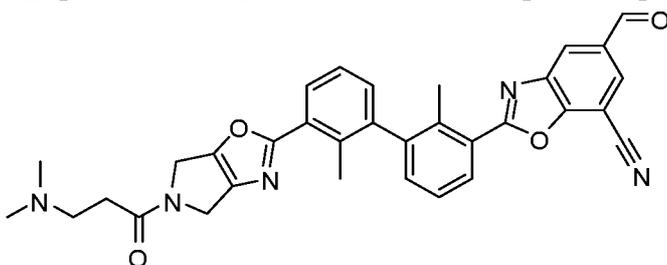
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с гидрохлоридом 3-(диметиламино)пропановой кислотой, замещающей диметилглицин на Стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{21}BrN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=378,1, 380,1; найдено 378,1, 380,1.

Стадия 2: 2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо [d] оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-оном, замещающим 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он на Стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{32}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=562,2$; найдено 562,2.

Стадия 3: 2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с 2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил на Стадии 9. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=560,2$; найдено 560,2.

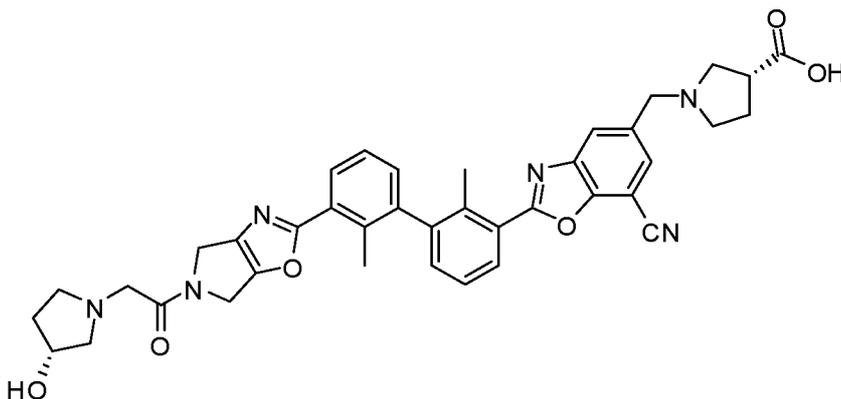
Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122 с 2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-

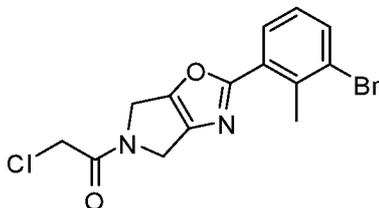
4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил- [1,1'-бифенил] -3-ил) -5-формилбензо [d] оксазол-7-карбонитрил на Стадии 10. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{39}N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z=659,3; найдено 659,3.

Пример 126

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил- [1,1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



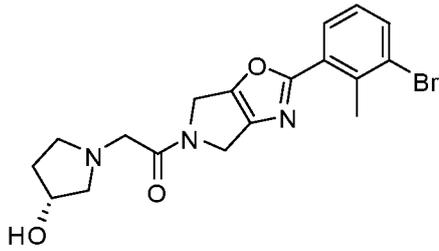
Стадия 1: 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] оксазол-5-ил) -2-хлорэтан-1-он



Раствор 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазола (1,04 г, 3,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (18 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,421 г, 3,73 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,947 мл, 11,18 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали одной порцией ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-60% этилацетатом в смеси изомеров гексана) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,65 г, 49%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{13}BrClN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=355,0, 357,0; найдено 355,0, 357,0.

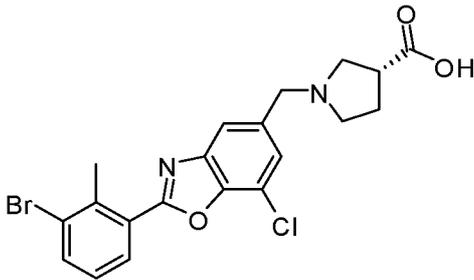
Стадия 2: (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] оксазол-5-ил) -2-(3-гидроксипирролидин-1-ил) этан-1-

ОН



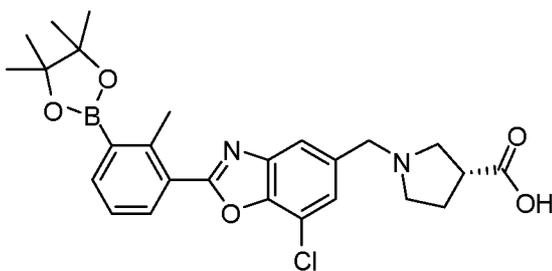
Смесь 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-она (12 мг, 0,034 ммоль), (R)-пирролидин-3-ола (2,94 мг, 0,034 ммоль), карбоната калия (4,66 мг, 0,034 ммоль) и ДМФА (1,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 Н HCl, очищали препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта (10 мг, 73%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₈H₂₁BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z=406,1, 408,1; найдено 406,1, 408,1.

Стадия 3: (R)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



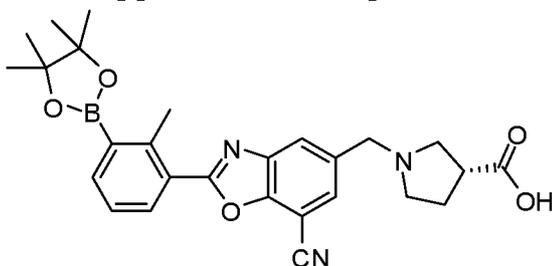
Смесь (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбальдегида (Пример 10, Стадия 1: 3,38 г, 9,64 ммоль), гидрохлорида (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (1,461 г, 9,64 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) добавляли DIEA (3,87 мл, 22,17 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6,5 часов, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (4,09 г, 19,28 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и смесь перемешивали в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали водой и этилацетатом. Органический слой упаривали и очищали на колонке с силикагелем (0-100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, затем 0-35% метанол в ДХМ). ЖХ-МС рассчитано для C₂₀H₁₉BrClN₂O₃ (M+H)⁺: m/z=449,0, 451,0; найдено 449,0, 451,0.

Стадия 4: (R)-1-((7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Из виалы для микроволновой обработки, содержащей (R)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (1,20 г, 2,67 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,813 г, 3,20 ммоль), дихлор[1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорметан аддукт (0,218 г, 0,267 ммоль) и уксусную кислоту, безводную соль калия (0,655 г, 6,67 ммоль) откачивали воздух при пониженном давлении и заполняли азотом, и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Неочищенное вещество разбавляли ДХМ, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, затем 0-35% метанол в ДХМ). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{31}BClN_2O_5$ (M+H)⁺: m/z=497,2; найдено 497,1.

Стадия 5: (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



В виале для микроволновой обработки объединяли (R)-1-((7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (1,25 г, 2,52 ммоль), гидрат ферроцианид калия (II) (0,689 г, 3,02 ммоль), метансульфонат [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II) (0,200 г, 0,252 ммоль), ацетат калия (0,247 г, 2,52 ммоль), 1,4-диоксан (12 мл) и воду (12 мл). Виалу закрывали крышкой и откачивали воздух при пониженном давлении, и заполняли азотом. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли MeOH, пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью

препаративной ЖХМС (рН2) с получением желаемого продукта (0,72 г 59%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{31}BN_3O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=488,2$; найдено 488,3.

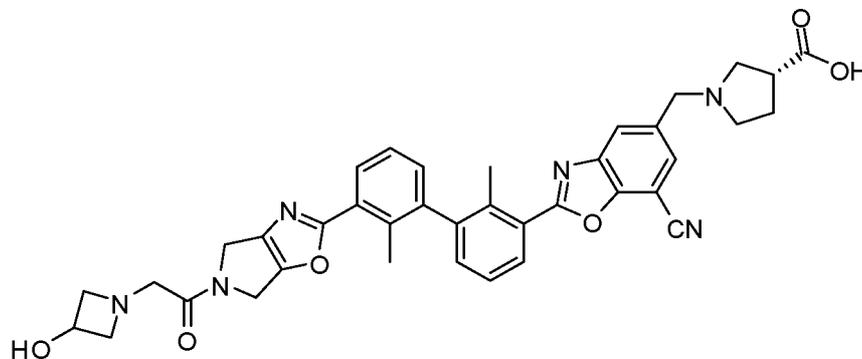
Стадия 6: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-

ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

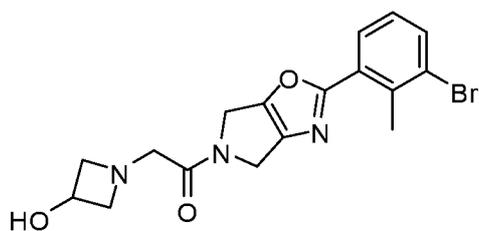
Смесь (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил) этан-1-она (10 мг, 0,025 ммоль), (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (12,00 мг, 0,025 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил) фосфин(2'-аминобифенил-2-ил) (хлор) палладия (1:1) (1,937 мг, 2,461 мкмоль) и гидрат трикалийфосфата (12,47 мг, 0,054 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6мл) и воде (0,2мл) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Остаток растворяли в метаноле и 1 Н растворе HCl, и очищали препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_6$ $(M+H)^+$: $m/z=687,3$; найдено 687,3. 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,40 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,14 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,83-4,30 (м, 9H), 3,85-3,05 (м, 9H), 2,44 (с, 3H), 2,35 (м, 3H), 2,34-1,85 (м, 4H).

Пример 127

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил) этан-1-он



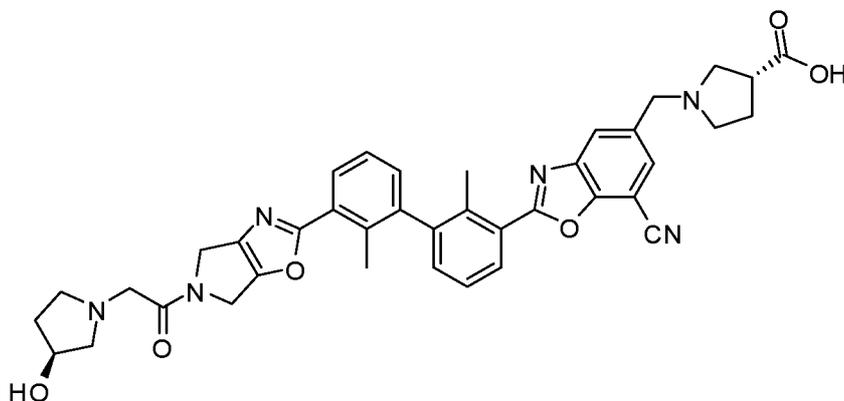
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с азетидин-3-олом, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 2 ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{19}BrN_3O_3$ (M+N)⁺: m/z=392,1, 394,1; найдено 392,1, 394,1.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

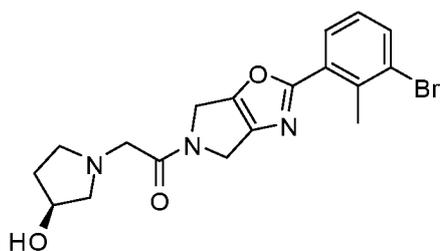
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этан-1-оном, замещающим (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этан-1-он на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{37}N_6O_6$ (M+N)⁺: m/z=673,3; найдено 673,3.

Пример 128

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (S)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этан-1-он



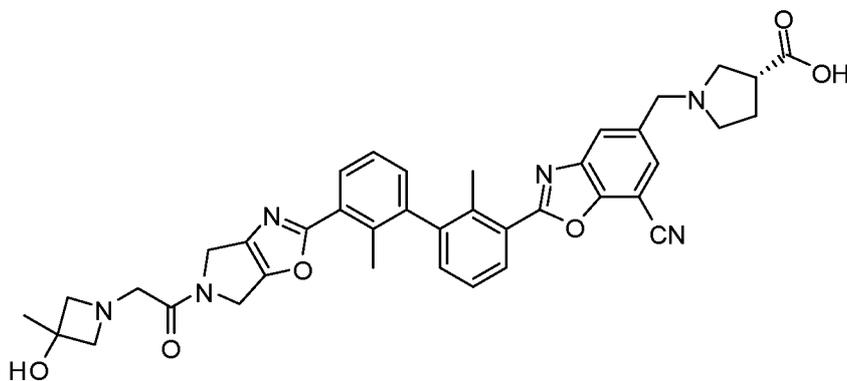
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с (S)-пирролидин-3-олом, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{21}BrN_3O_3$ (M+N)⁺: m/z=406,1, 408,1; найдено 406,1, 408,1.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

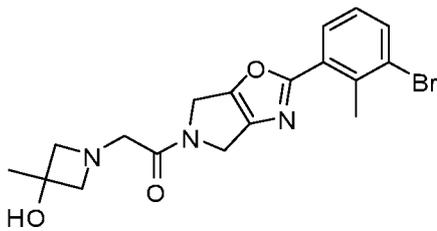
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с (S)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-оном, замещающим (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_6$ (M+N)⁺: m/z=687,3; найдено 687,3.

Пример 129

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он



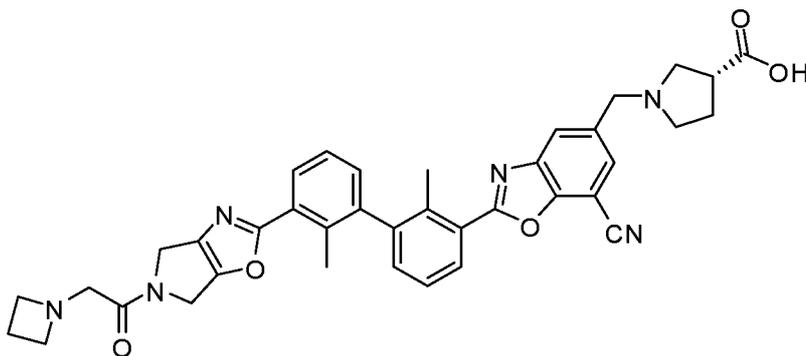
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с гидрохлоридом 3-метилазетидин-3-ола, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 2 ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{21}BrN_3O_3$ (M+N)⁺: m/z=406,1, 408,1; найдено 406,1, 408,1.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

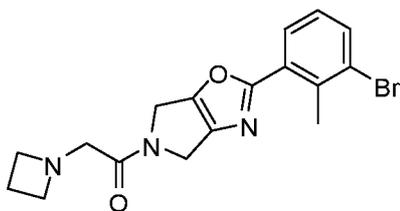
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-оном, замещающим (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_6$ (M+N)⁺: m/z=687,3; найдено 687,3.

Пример 130

(R)-1-((2-(3'-(5-(2-(азетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 2-(азетидин-1-ил)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)этан-1-он



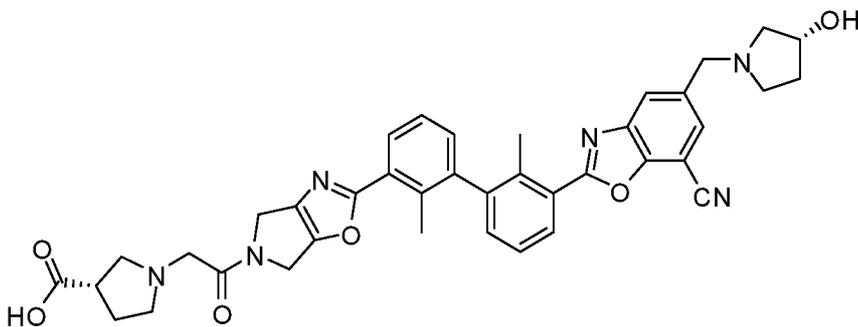
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с азетидином, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{19}BrN_3O_2$ (M+N)⁺: m/z=376,1, 378,1; найдено 376,1, 378,1.

Стадия 2: (R)-1-((2-(3'-(5-(2-(азетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

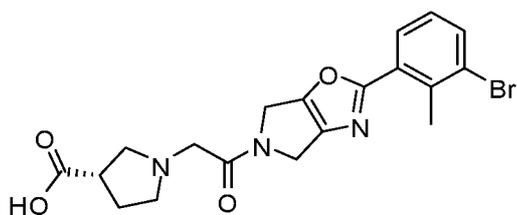
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с 2-(азетидин-1-ил)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)этан-1-оном, замещающим (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{37}N_6O_5$ (M+N)⁺: m/z=657,3; найдено 657,3.

Пример 131

(S)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота

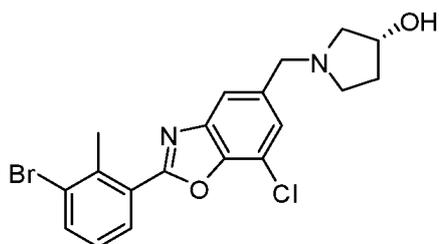


Стадия 1: (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота



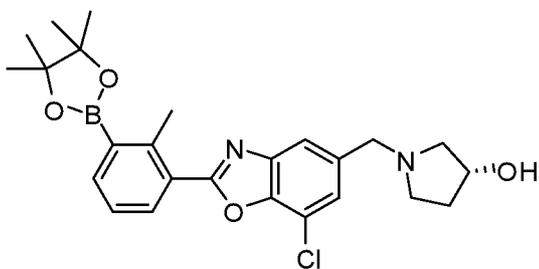
Смесь 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*d*]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-она (Пример 126, Стадия 1; 15 мг, 0,042 ммоль), (*S*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (4,86 мг, 0,042 ммоль), TEA (0,018 мл, 0,127 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (1,0 мл) нагревали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 Н раствором HCl, затем очищали препаративной ЖХМС (рН 2) с получением желаемого продукта (12 мг, 65%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₂₁BrN₃O₄ (M+H)⁺: m/z=434,1, 436,1; найдено 434,1, 436,1.

Стадия 2: (*R*)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[*d*]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол



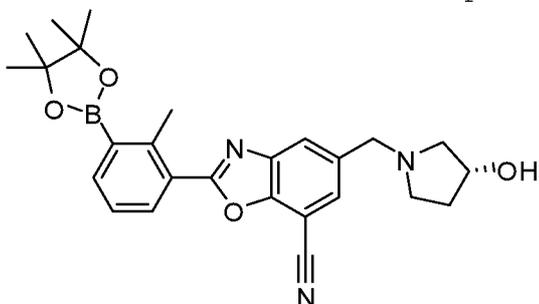
Смесь (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[*d*]оксазол-5-карбальдегида (Пример 10, Стадия 1: 0,50 г, 1,426 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-ола (0,124 г, 1,426 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли DIEA (0,573 мл, 3,28 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6,5 часов, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,605 г, 2,85 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и органический слой отделяли, и упаривали, и очищали с помощью флэш-хроматографии (элюируя 0-100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, затем 0-35% метанолом в ДХМ) с получением желаемого продукта (0,28 г, 46%). ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₁₉BrClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z=421,0, 423,0; найдено 421,0, 423,0.

Стадия 3: (*R*)-1-((7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[*d*]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-ола (278 мг, 0,659 ммоль), бис(пинаколато)дибора (201 мг, 0,791 ммоль), дихлор[1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорметан аддукта (53,8 мг, 0,066 ммоль) и уксусной кислоты, водного раствора соли калия (162 мг, 1,648 ммоль) перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 2 часов. Неочищенное вещество разбавляли ДХМ, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, затем 0-35% метанолом в ДХМ). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{31}BClN_2O_4$ (M+H)⁺: m/z=469,2; найдено 469,2.

Стадия 4: (R)-5-(3-гидрокси-1-пирролидин-1-ил)метил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



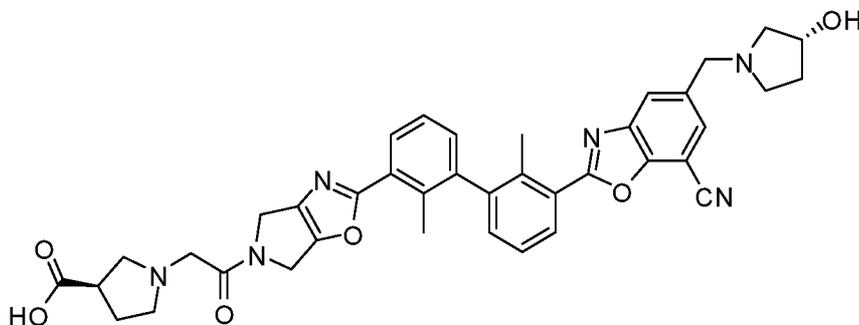
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126 с (R)-1-(7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-олом, замещающим (R)-1-(7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{31}BN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z=460,2; найдено 460,2.

Стадия 5: (S)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидрокси-1-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота

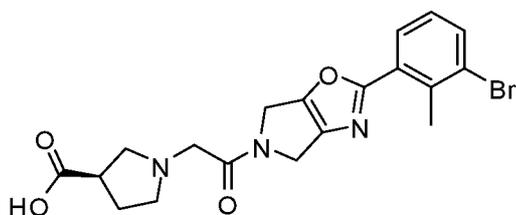
Виалу для микроволновой обработки, содержащую (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (10,0 мг, 0,023 ммоль), (R)-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил (10,58 мг, 0,023 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (1,812 мг, 2,303 мкмоль) и гидрат трикалийфосфат (11,67 мг, 0,051 ммоль) вытесняли воздух при повышенном давлении и заполняли азотом (повторяли три раза). Добавляли 1,4-диоксан (0,6мл) и воду (0,2мл), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 Н раствором HCl, и очищали препаративной ЖХМС (pH 2) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₃₉N₆O₆ (M+H)⁺: m/z=687,3; найдено 687,5.

Пример 132

(R)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 131 с (R)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 1 ЖХ-МС рассчитано для C₁₉H₂₁BrN₃O₄ (M+H)⁺: m/z=434,1,

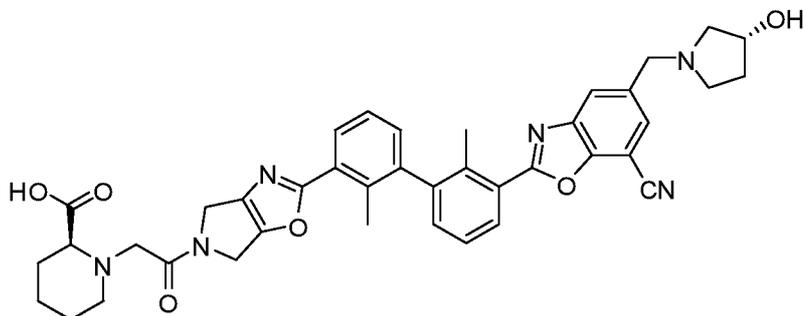
436,1; найдено 434,1, 436,1.

Стадия 2: (R)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота

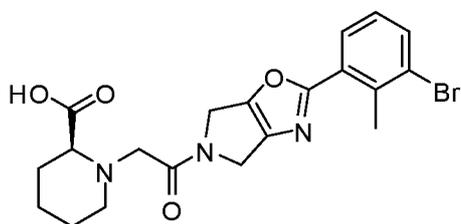
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 131 с (R)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_6$ (M+H)⁺: m/z=687,3; найдено 687,5.

Пример 133

(S)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Стадия 1: (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 131 с (S)-пиперидин-2-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 1 ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{23}BrN_3O_4$ (M+H)⁺: m/z=448,1, 450,1; найдено 448,1, 450,1.

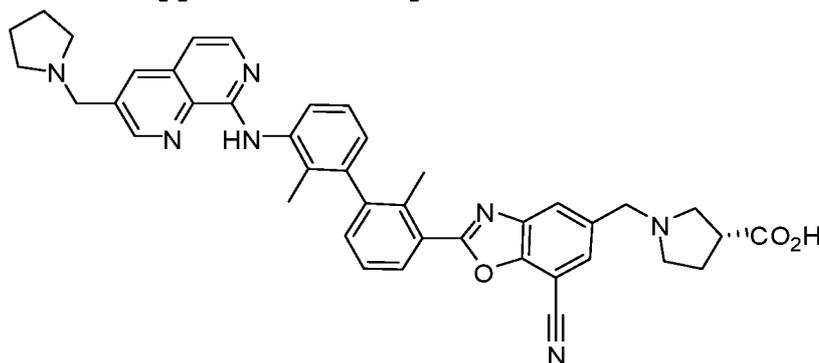
Стадия 2: (S)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-

гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) -4,6-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] оксазол-5-ил) -2-оксоэтил) пиперидин-2-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 131 с (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] оксазол-5-ил) -2-оксоэтил) пиперидин-2-карбоновой кислотой, замещающей (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло [3,4-d] оксазол-5-ил) -2-оксоэтил) пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{41}N_6O_6$ (M+H)⁺: m/z=701,3; найдено 701,3.

Пример 134

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

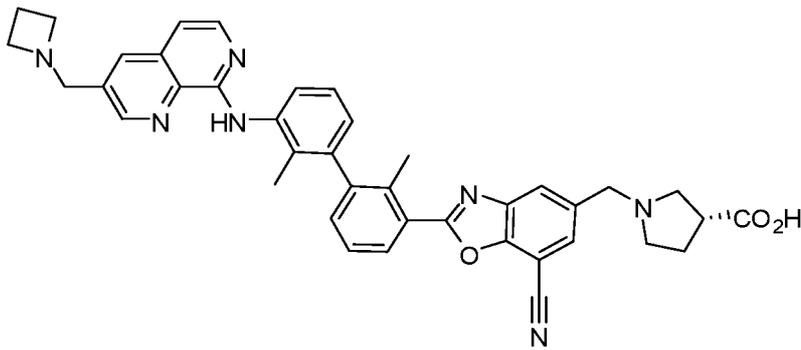


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24 с пирролидином, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 1. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{40}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=678,3; найдено 678,3.

Пример 135

(R)-1-((2-(3'-(3-(азетидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметил

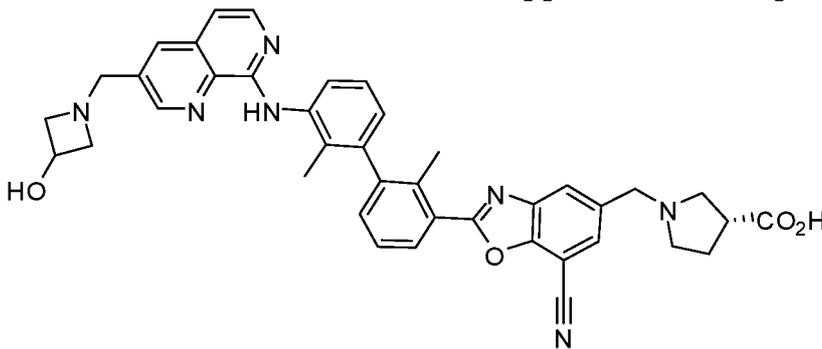
бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24 с азетидином замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 1. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{38}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=664,3; найдено 664,3.

Пример 136

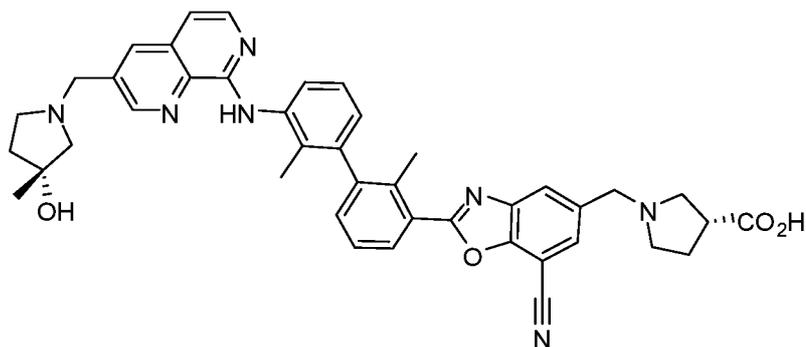
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24 с 3-гидроксиазетидином, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 1. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{38}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=680,3; найдено 680,2.

Пример 137

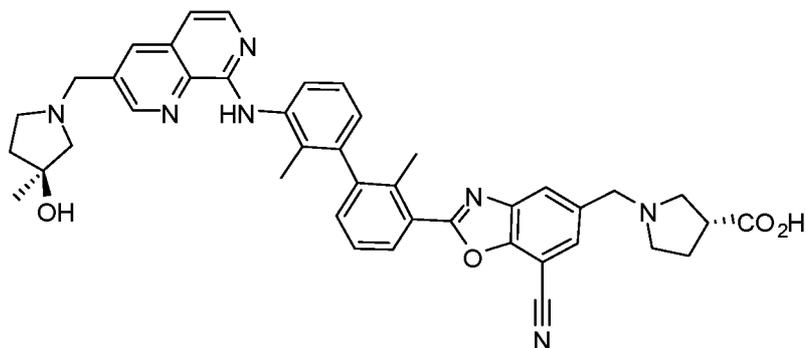
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



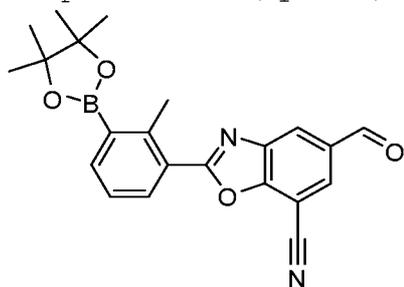
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 24 с (*R*)-3-метилпирролин-3-олом, замещающим (*R*)-пирролидин-3-ол на Стадии 1. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₂H₄₂N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=708,3; найдено 708,3.

Пример 138

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((*S*)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



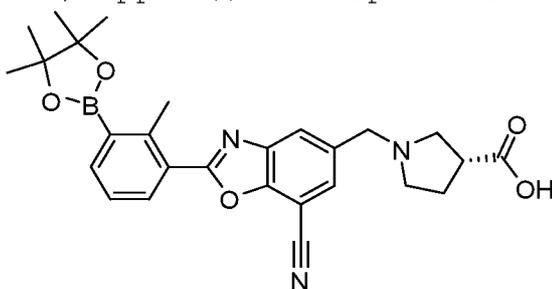
Стадия 1: 5-формил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



К раствору 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 54, Стадия 2: 1,00 г, 2,56 ммоль) в ДХМ (17,0 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (1,08 г, 12,81 ммоль), затем добавляли периодинан Десса-Мартина (1,30 г, 3,07 ммоль).

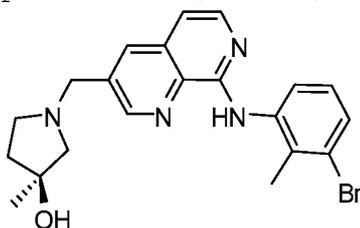
Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем смесь непосредственно загружали на силикагель. Выполняли очистку смеси с использованием EtOAc в ДХМ (0-30%) с 5% ТЕА с помощью флэш-хроматографии. ЖХМС вычислена для $C_{22}H_{22}BN_2O_4$ (M+N)⁺: m/z=389,2; найдено 389,2.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь 5-формил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (901 мг, 2,321 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (534 мг, 4,64 ммоль) и триэтиламина (647 мкл, 4,64 ммоль) в ДХМ (15,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (984 мг, 4,64 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли в ДХМ, промывали водой. Водный раствор повторно шесть раз экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу упаривали и использовали непосредственно. ЖХМС вычислено для $C_{27}H_{31}BN_3O_5$ (M+N)⁺: m/z=488,2; найдено 488,2.

Стадия 3: (S)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-ол



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Стадии 1, Примера 24 с (S)-3-метилпирролин-3-олом, замещающим (R)-пирролидин-3-ол. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{24}BrN_4O$ (M+N)⁺: m/z=427,1, 429,1; найдено 427,1, 429,1.

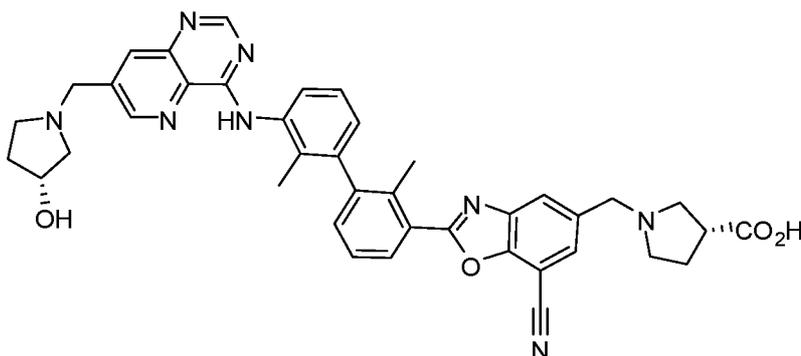
Стадия 4: (R)-1-((7-циано-2-(3'-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-

карбоновая кислота

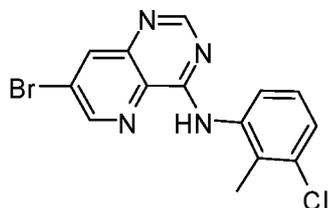
Смесь (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-ола (12 мг, 0,028 ммоль), (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (15 мг, 0,031 ммоль), натрий карбоната (7,4 мг, 0,070 ммоль) и тетракис(трифенилафосфин)палладия(0) (3,2 мг, 2,8 мкмоль) в воде (50 мкл) и 1,4-диоксане (250 мкл) продували N₂, а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₂H₄₂N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=708,3; найдено 708,3.

Пример 139

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(7-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



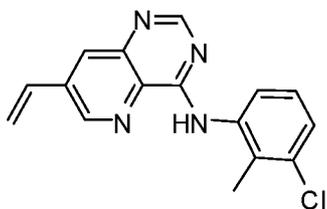
Стадия 1: 7-бром-N-(3-хлор-2-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин



В виале суспендировали 3-хлор-2-метиланилин (92 мг, 0,65 ммоль) и 7-бром-4-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин (160 мг, 0,65 ммоль) в 2-пропанол (3,25 мл). К реакционной смеси добавляли серную кислоту (0,035 мл, 0,65 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали, добавляли водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и разбавляли ДХМ. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали

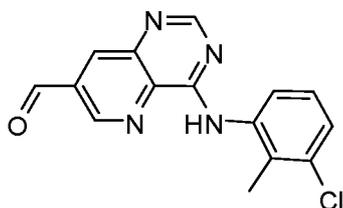
ДХМ/ 2-пропанолом (3:1). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{11}BrClN_4$ $(M+H)^+$: $m/z=349,0$, $351,0$; найдено $349,0$, $351,0$.

Стадия 2: N-(3-хлор-2-метилфенил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин



Смесь 7-бром-N-(3-хлор-2-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (149 мг, 0,427 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (79 мг, 0,51 ммоль), натрий карбоната (113 мг, 1,069 ммоль) и тетраakis(трифенилафосфин) палладия(0) (49 мг, 0,043 ммоль) в трет-бутаноле (855 мкл) и воде (855 мкл) дегазировали N_2 и герметизировали. Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{14}ClN_4$ $(M+H)^+$: $m/z=297,1$; найдено $297,1$.

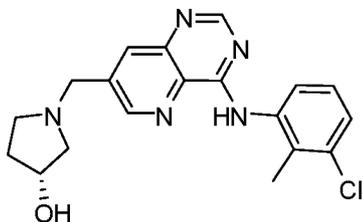
Стадия 3: 4-(3-хлор-2-метилфениламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегид



В виалу загружали N-(3-хлор-2-метилфенил)-7-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,121 г, 0,408 ммоль), мешалку, ТГФ (3,26 мл) и воду (0,815 мл). К этой суспензии добавляли тетраоксид осмия в воде (4% масс./масс., 0,89 мл, 0,14 ммоль), а затем периодат натрия (0,436 г, 2,039 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь затем экстрагировали этилацетатом и объединенные органические

слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=299,1$; найдено 299,0.

Стадия 4: (R)-1-((4-(3-хлор-2-метилфениламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь 4-((3-хлор-2-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбальдегида (0,120 г, 0,402 ммоль) и (R)-пирролидин-3-ола (0,070 г, 0,803 ммоль) в ДХМ (2,68 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,170 г, 0,803 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли в ДХМ, промывали водой. Водный раствор экстрагировали ДХМ три раза. Объединенную органическую фазу упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта в виде белой пены. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=370,1$; найдено 370,2.

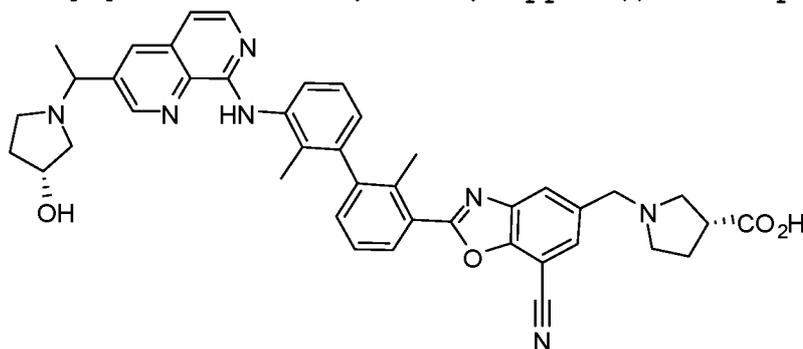
Стадия 5: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(7-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 138 с (R)-1-((4-(3-хлор-2-метилфениламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)пирролидин-3-олом, замещающим (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-ол и дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладием(II), замещающим тетраakis(трифенилафосфин)палладий(0) на Стадии 4. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=695,3$; найдено 695,3. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,31 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,43 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,24-8,15 (м, 1H), 8,12 (д, $J=1,4$

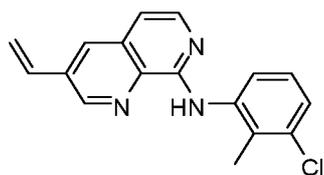
Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,87-4,35 (м, 5H), 3,74-3,02 (м, 9H), 2,47 (с, 3H), 2,39-1,87 (м, 4H), 1,98 (с, 3H).

Пример 140

(3R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

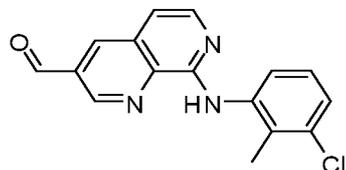


Стадия 1: N-(3-хлор-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 16 с 3-хлор-2-метиланилином, замещающим 3-бром-2-метиланилин на Стадии 2. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{15}ClN_3$ (M+H)⁺: m/z=296,1; найдено 296,1.

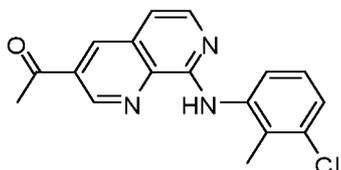
Стадия 2: 8-(3-хлор-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид



В виалу загружали N-(3-хлор-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин (391 мг, 1,322 ммоль), мешалку, 1,4-диоксан (10 мл) и воду (3,3 мл). К этой суспензии добавляли тетроксид осмия, 4% масс./масс. в воде (519 мкл, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (1414 мг, 6,61 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь затем экстрагировали

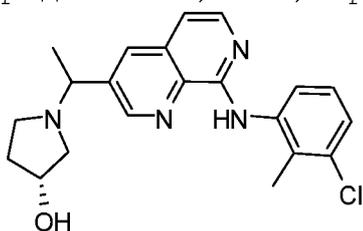
этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=298,1$; найдено 298,1.

Стадия 3: 1-(8-(3-хлор-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)этанон



К раствору 8-((3-хлор-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (76 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли метилмагнийбромид (3,0 М в ТГФ, 85 мкл, 0,26 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 минут. Затем в реакционную смесь добавляли EtOAc , промывали водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc . Органическую фазу объединяли, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали и использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=314,1$; найдено 314,1. К вышеуказанному остатку в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (141 мг, 0,332 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут, затем в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали и использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=312,1$; найдено 312,1.

Стадия 4: (3R)-1-(1-(8-(3-хлор-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)этил)пирролидин-3-ол



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 16 с 1-(8-(3-хлор-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)этанолом, замещающим 8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид на Стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=383,2$; найдено 383,1.

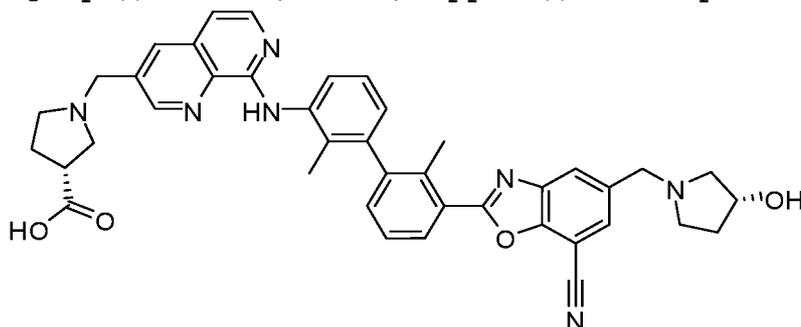
Стадия 5: (3R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-(R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-

диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

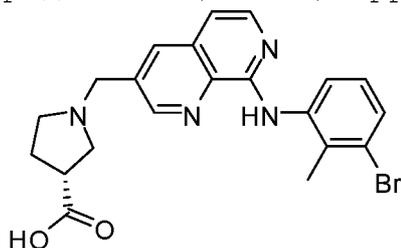
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 138 с (3R)-1-(1-(8-(3-хлор-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) этил) пирролидин-3-олом, замещающим (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил) амино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-ол и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладием(II), замещающим тетраakis(трифенилафосфин) палладий(0) на Стадии 4. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₂H₄₂N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=708,3; найдено 708,3.

Пример 141

(R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



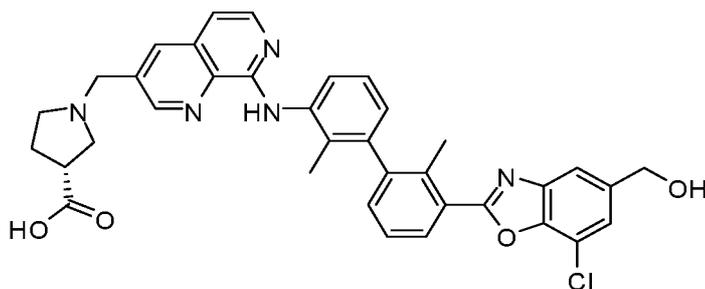
Стадия 1: (R)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь 8-((3-бром-2-метилфенил) амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (Пример 16, Стадия 3: 31 мг, 0,091 ммоль) и (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (20,9 мг, 0,181 ммоль) в ДХМ (450 мкл) перемешивали при к.т. в течение 0,5 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (28,8 мг, 0,136 ммоль) и уксусную кислоту (8,0 мкл, 0,14 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали ДХМ.

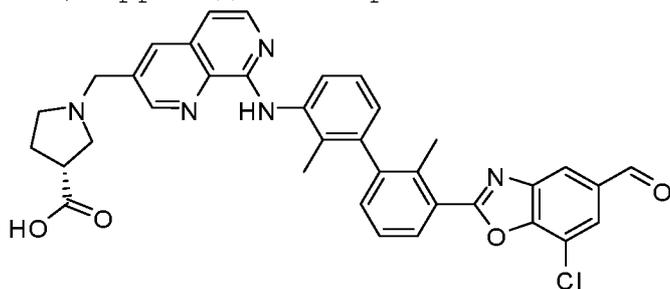
Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0–10% $MeOH$ в ДХМ). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}BrN_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=441,1$, $443,1$; найдено $441,2$, $443,2$.

Стадия 2: (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь (R)-1-((8-(3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (28 мг, 0,063 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5; 28 мг, 0,070 ммоль), натрий карбоната (16,8 мг, 0,159 ммоль) и тетраakis(трифенилафосфин)палладия(0) (5,1 мг, 4,4 мкмоль) в воде (106 мкл) и 1,4-диоксане (529 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при $100^\circ C$ в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и H_2O . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ три раза. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0–14% $MeOH/ДХМ$ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{33}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=634,2$; найдено $634,3$.

Стадия 3: (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



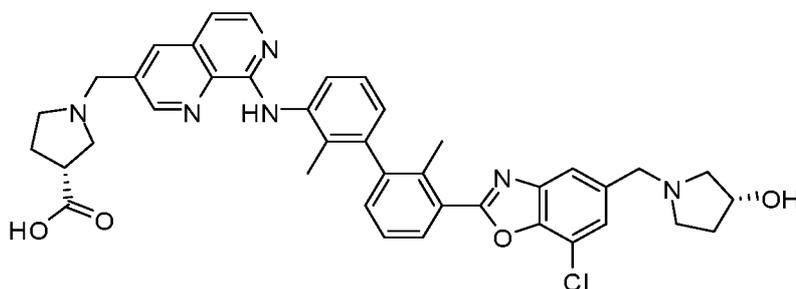
К

раствору

(R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-

(гидроксиметил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) амино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (9 мг, 0,014 ммоль) в ДХМ (142 мкл) добавляли периодинан Десса-Мартина (7,2 мг, 0,017 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 минут. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{31}ClN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z=632,2; найдено 632,2.

Стадия 4: (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметилбифенил-3-иламино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-формилбензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) амино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (8,3 мг, 0,013 ммоль) и (R)-пирролидин-3-ола (2,3 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (66,0 мкл) перемешивали при к.т. в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,20 мг, 0,020 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали ДХМ пять раз. Органический слой сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали, упаривали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,3.

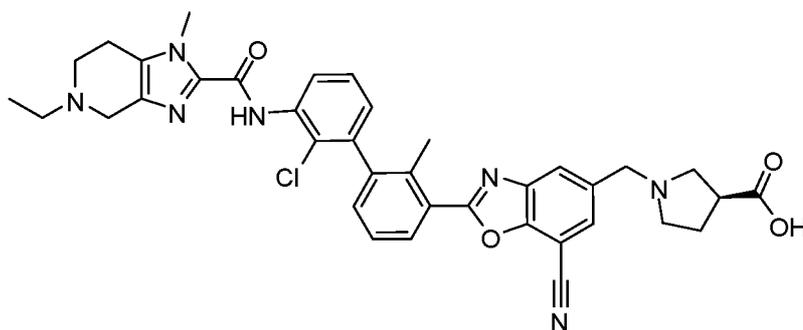
Стадия 5: (R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметилбифенил-3-иламино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) амино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (5,8 мг, 8,2 мкмоль), гидрата ферроцианида калия (II) (3,5 мг, 8,2 мкмоль), ацетата калия (0,40 мг, 4,1 мкмоль) и метансульфонато (2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил) (2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил) палладия (II) (1,310 мг,

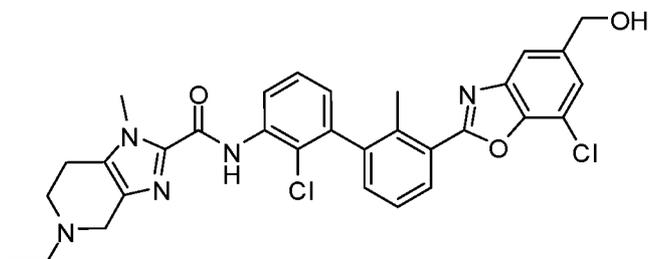
1,650 мкмоль) в 1,4-диоксане (41 мкл) и воде (41 мкл) перемешивали и нагревали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до к.т., реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+H)⁺: m/z=694,3; найдено 694,3.

Пример 142

(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



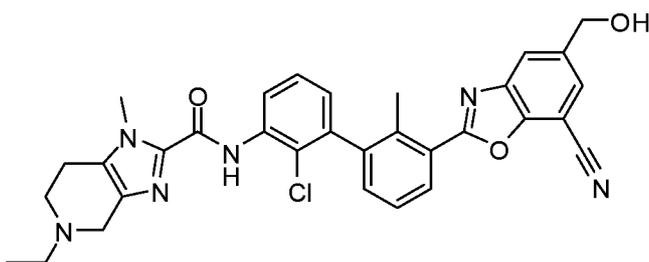
Стадия 1: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Пример 92, Стадия 1: 140 мг, 0,211 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа, затем упаривали до сухого состояния. К раствору вышеуказанного остатка в ДХМ (5,00 мл) добавляли ТЕА (0,059 мл, 0,423 ммоль), затем ацетальдегид (0,060 мл, 1,056 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. 30 минут, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (134 мг, 0,634 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. 2 часа, добавляли насыщенный раствор NH₄Cl и экстрагировали ДХМ. Объединенные

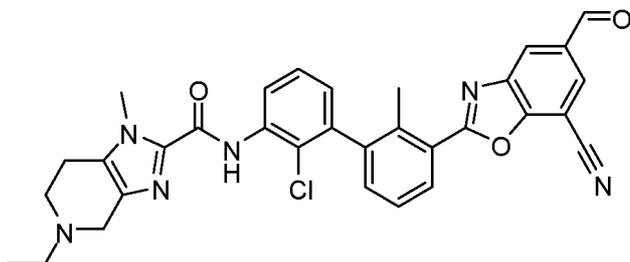
экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{30}Cl_2N_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=590,2$; найдено 590,1.

Стадия 2: *N*-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12 с *N*-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пирозин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=581,2$; найдено 581,2

Стадия 3: *N*-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору *N*-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (60,0 мг, 0,103 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (87 мг, 1,033 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (65,7 мг, 0,155 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой,

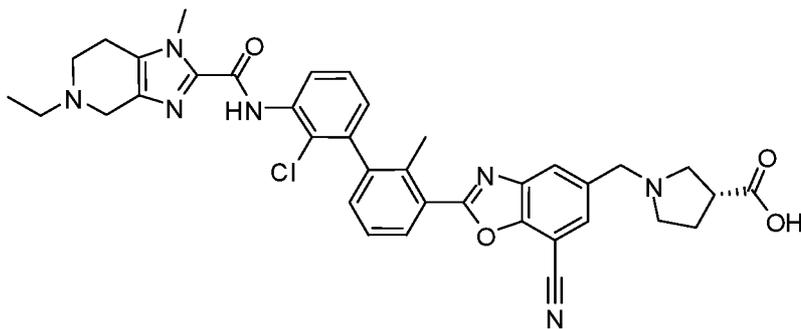
затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для: $C_{32}H_{28}ClN_6O_3$: $m/z=579,2$; найдено 579,2.

Стадия 4: (S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (10 мг, 0,017 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (9,94 мг, 0,086 ммоль) и DIEA (0,024 мл, 0,138 ммоль), смесь перемешивали при к.т. 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,98 мг, 0,052 ммоль) и продолжали перемешивание при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и остаток растворяли в MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{37}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: $m/z=678,3$; найдено 678,3.

Пример 143

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

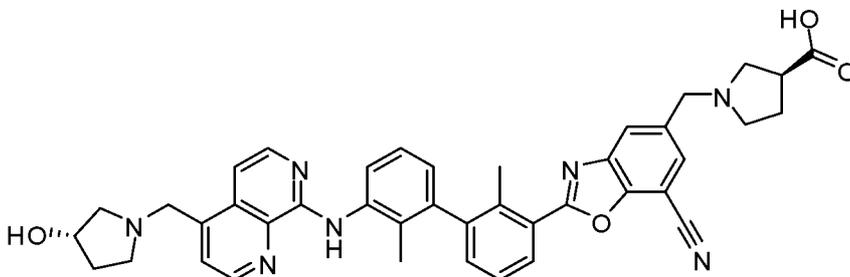


Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 147 с (R)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 4. Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{37}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: $m/z=678,3$; найдено

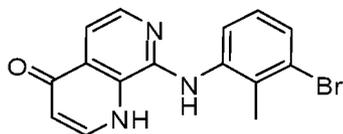
678, 3.

Пример 144

(S)-1-((7-циано-2-(3'-((4-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

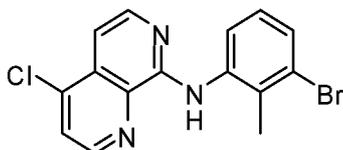


Стадия 1: 8-((3-бром-2-метилфенил) амино)-1,7-нафтиридин-4(1H)-он



Смесь 3-бром-2-метиланилина (280,0 мг, 1,505 ммоль), 8-хлор-1,7-нафтиридин-4(1H)-она (272 мг, 1,505 ммоль) и 4M HCl в диоксане (376 мкл) нагревали в трет-бутаноле (7,5 мл) при 120°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., упаривали досуха и использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₃BrN₃O (M+H)⁺: m/z=330,0, 332,0; найдено 330,0, 332,0.

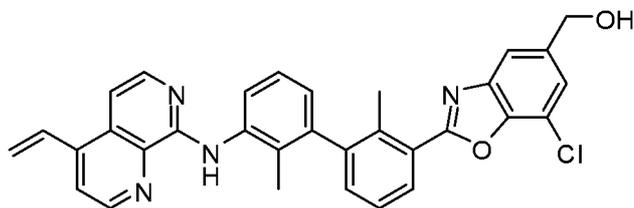
Стадия 2: N-(3-бром-2-метилфенил)-4-хлор-1,7-нафтиридин-8-амин



Фосфорилхлорид (0,494 мл, 5,30 ммоль) добавляли к смеси 8-((3-бром-2-метилфенил) амино)-1,7-нафтиридин-4(1H)-она (350 мг, 1,060 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорида (483 мг, 2,120 ммоль) и N,N-диэтиланилина (0,253 мл, 1,590 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Затем растворитель удаляли и остаток разбавляли ДХМ, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2% этилацетатом в ДХМ, с получением

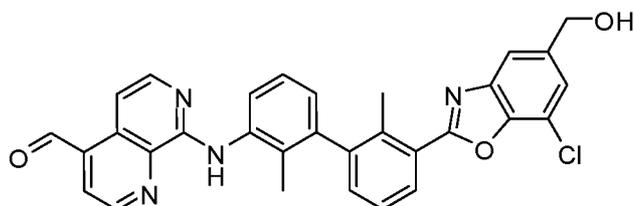
желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $C_{15}H_{12}BrClN_3$ $(M+H)^+$: $m/z=348,0, 350,0$, найдено $348,0, 350,0$.

Стадия 3: (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((4-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



Смесь N-(3-бром-2-метилфенил)-4-хлор-1,7-нафтиридин-8-амина (130 мг, 0,373 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5; 149 мг, 0,373 ммоль), 1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорида дихлорметанового комплекса (18,27 мг, 0,022 ммоль) и натрий карбоната (119 мг, 1,119 ммоль) в диоксане (5,0 мл) и воде (1,0 мл) вакуумировали и заполняли N_2 . Затем смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., к этой реакционной смеси добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (115 мг, 0,746 ммоль) и еще одну порцию катализатора. Реакционную смесь дегазировали N_2 и нагревали при $100^\circ C$ в течение еще 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем элюируя 20% AcOEt в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{26}ClN_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=533,2$; найдено 533,2

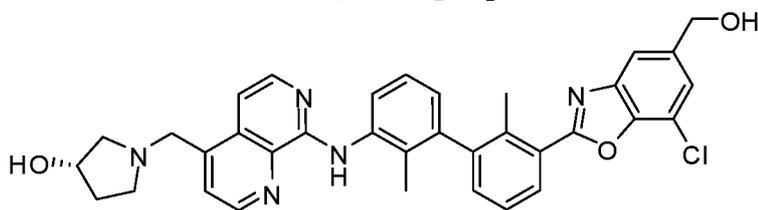
Стадия 4: 8-((3'-((7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-4-карбальдегид



К раствору (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-((4-винил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (200 мг, 0,375 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли тетраоксид осмия (4% масс./масс. в воде, 0,014

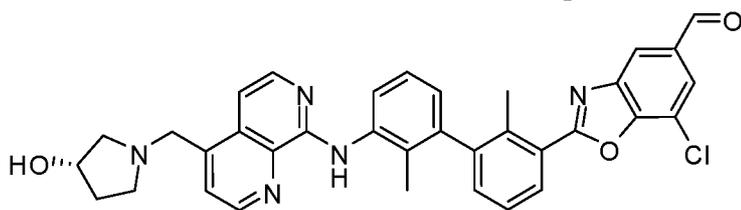
мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем добавляли периодат натрия (241 мг, 1,126 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 25% $AcOEt$ в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{24}ClN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=535,1$; найдено 535,1

Стадия 5: (S)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-4-ил)метил)пирролидин-3-ол



К раствору 8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-4-карбальдегида (100 мг, 0,187 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-ол (32,6 мг, 0,374 ммоль), смесь перемешивали при к.т. 10 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (119 мг, 0,561 ммоль), продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением желаемого соединения, которое без дальнейшей очистки использовали на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{33}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=606,2$; найдено 606,2

Стадия 6: (S)-7-хлор-2-(3'-((4-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид

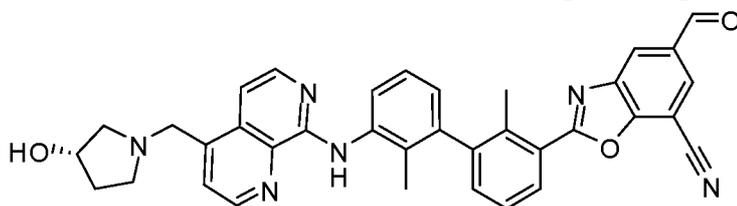


Суспензию

(S)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-

(гидроксиметил) бензо [d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) амино)-1,7-нафтиридин-4-ил) метил) пирролидин-3-ола (80 мг, 0,132 ммоль) и оксида марганца (IV) (229 мг, 2,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 часов. После охлаждения твердое вещество отфильтровывали и тщательно промывали ДХМ. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{31}ClN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z=604,2; найдено 604,2

Стадия 7: (S)-5-формил-2-(3'-((4-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12 с (S)-7-хлор-2-(3'-((4-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-карбальдегидом, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо [3,4-b] пиразин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для: $C_{36}H_{31}N_6O_3$: m/z=595,2; найдено 595,2

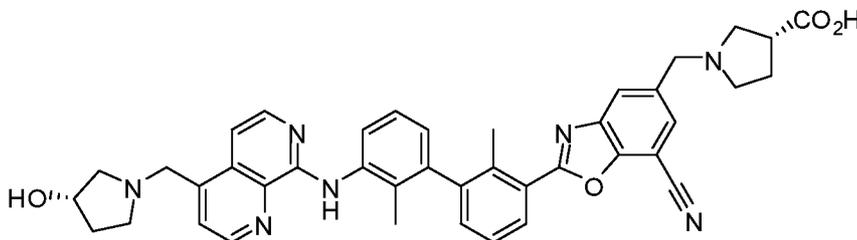
Стадия 8: (S)-1-((7-циано-2-(3'-((4-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору (S)-5-формил-2-(3'-((4-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-ил) амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-7-карбонитрила (10 мг, 0,017 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (9,68 мг, 0,084 ммоль) и DIEA (0,023 мл, 0,135 ммоль), смесь перемешивали при к.т. 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,69 мг, 0,050 ммоль) и продолжали перемешивание при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{40}N_7O_4$

(M+H): m/z=694,3; найдено 694,3.

Пример 145

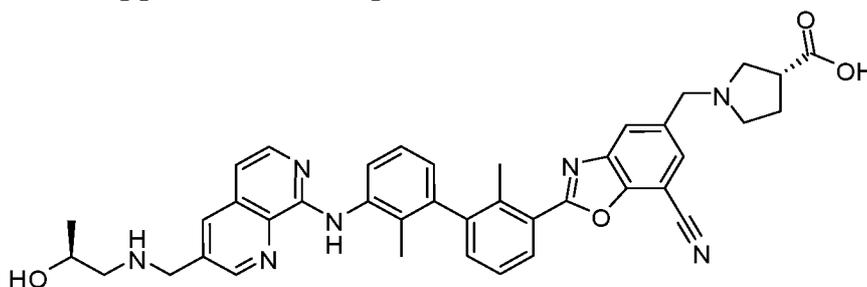
(R)-1-((7-циано-2-(3'-((4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



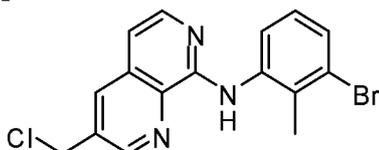
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 144 с (R)-пирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 8. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+H): m/z=694,3; найдено 694,3.

Пример 146

(R)-1-((7-циано-2-(3'-((3-(((S)-2-гидроксипропил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



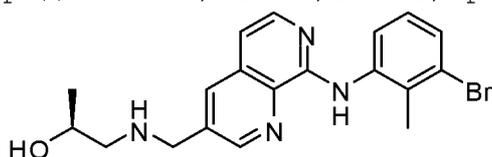
Стадия 1: N-(3-бром-2-метилфенил)-3-(хлорметил)-1,7-нафтиридин-8-амин



К раствору (8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанола (Affinity Research Chemicals, кат. №ARI-0169: 200 мг, 0,581 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (51 мкл, 0,699 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т.

30 минут. Завершение реакции проверяли с помощью ЖХ/МС. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток промывали смесью изомеров гексана, фильтровали с получением желаемого соединения и непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{14}BrClN_3$ (M+H)⁺: m/z=362,0, 364,0; найдено 362,0, 364,0

Стадия 2: (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)амино)пропан-2-ол



К раствору N-(3-бром-2-метилфенил)-3-(хлорметил)-1,7-нафтиридин-8-амин (15 мг, 0,041 ммоль) в ACN (1 мл) добавляли DIEA (0,022 мл, 0,124 ммоль) и (S)-1-аминопропан-2-ол (3,11 мг, 0,041 ммоль), смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, а затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промывали водным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{22}BrN_4O$ (M+H)⁺: m/z=401,1, 403,1; найдено 401,1, 403,1

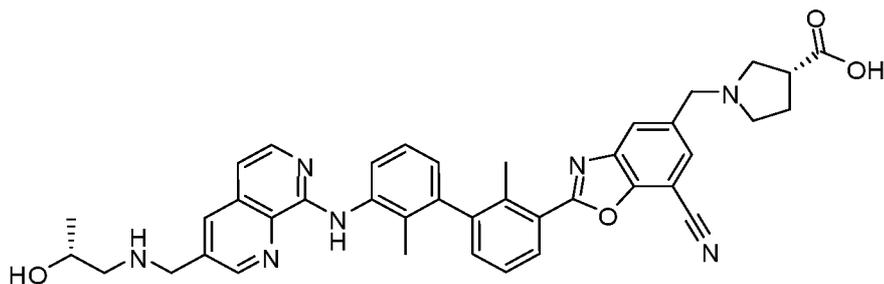
Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(3'-((3-(((S)-2-гидроксипропил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 138 с (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)амино)пропан-2-олом, замещающим (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-ол на Стадии 4. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=682,2; найдено 682,2.

Пример 147

(R)-1-((7-циано-2-(3'-((3-(((R)-2-гидроксипропил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-

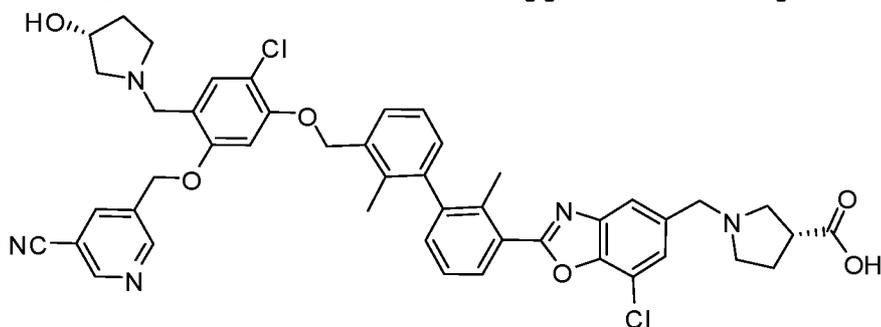
ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



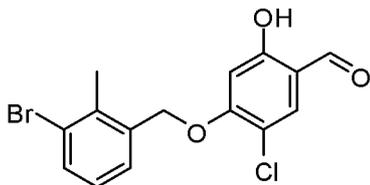
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 146 с (R)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)амино)пропан-2-олом, замещающим (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-ол на Стадии 3. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH = 2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=682,2; найдено 682,2.

Пример 148

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(2-хлор-5-(5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



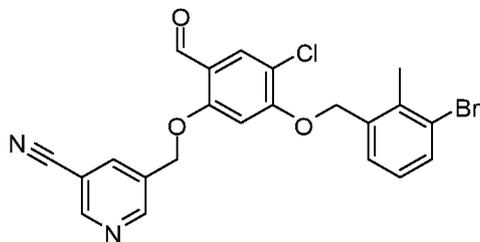
Стадия 1: 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид



К смеси (3-бром-2-метилфенил)метанола (2,330 г, 11,59 ммоль), 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (2,0 г, 11,59 ммоль) и трифенилафосфина (3,65 г, 13,91 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли диизопропил азодикарбоксилат (2,93 мл, 15,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

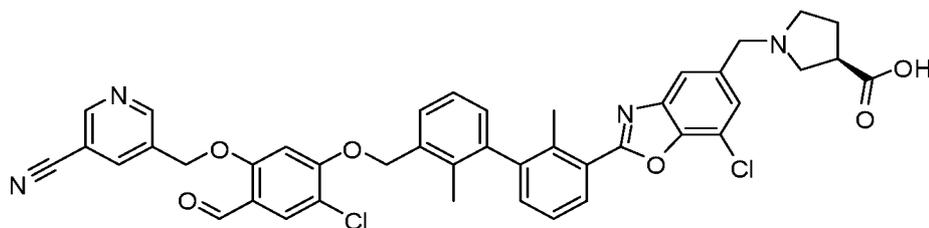
Смесь упаривали и разбавляли EtOAc. Твердое вещество отфильтровывали с получением желаемого простого эфира (2,0 г, 5,62 ммоль, выход 48,5%). ЖХМС вычислено для $C_{15}H_{13}BrClO_3$ (M+N)+: $m/z=357,2$; найдено 357,2.

Стадия 2: 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил



Смесь 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксibenзальдегида (2,0 г, 5,62 ммоль), 5-(хлорметил)никотинонитрила (0,927 г, 6,07 ммоль) и карбоната цезия (2,75 г, 8,44 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду. Твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе с получением желаемого альдегида (2,2 г, 4,66 ммоль, выход 83%). ЖХМС вычислено для $C_{22}H_{17}BrClN_2O_3$ (M+N)+: $m/z=473,0$; найдено 473,0.

Стадия 3: (R)-1-((7-хлор-2-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила (30 мг, 0,064 ммоль), (R)-1-((7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 126, Стадия 4; 37,9 мг, 0,076 ммоль), карбоната калия (17,58 мг, 0,127 ммоль) и (1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен)-дихлорпалладия(II) (4,65 мг, 6,36 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,60 мл) продували азотом, и нагревали при 95°C в течение 2 часов. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемой кислоты (11 мг, 0,014 ммоль, 22,71% выход). ЖХМС

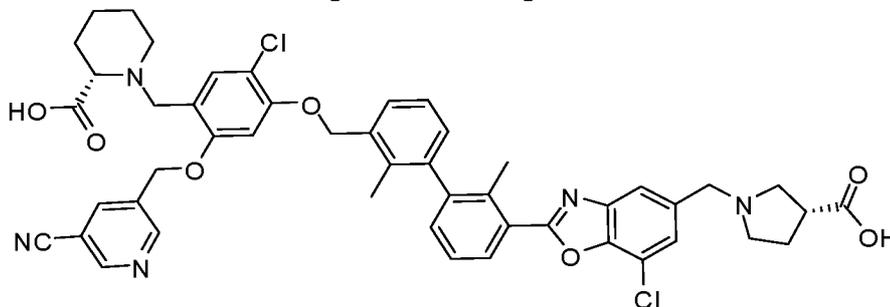
вычислено для $C_{42}H_{35}Cl_2N_4O_6$ (M+H)⁺: m/z=761,2; найдено 761,2.

Стадия 4: (R)-1-((7-хлор-2-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)фенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Триацетоксиборогидрид натрия (1,252 мг, 5,91 мкмоль) добавляли к смеси (R)-1-((7-хлор-2-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (3,0 мг, 3,9 мкмоль), (R)-пирролидин-3-ола (0,34 мг, 3,9 мкмоль) и триэтиламина (1,1 мкл, 7,9 мкмоль) в ДХМ (1,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{46}H_{44}Cl_2N_5O_6$ (M+H)⁺: m/z=832,2; найдено 832,2.

Пример 149

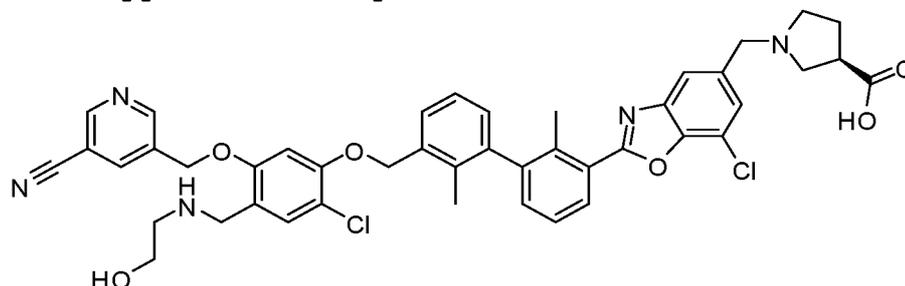
(S)-1-(4-((3'-((5-((R)-3-карбоксихидропиридин-1-ил)метил)-7-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Триацетоксиборогидрид натрия (1,25 мг, 5,91 мкмоль) добавляли к смеси (R)-1-((7-хлор-2-(3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 148, Стадия 3: 3,0 мг, 3,9 мкмоль), (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (0,76 мг, 5,9 мкмоль) и триэтиламина (1,1 мкл, 7,9 мкмоль) в ДХМ (1,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{48}H_{46}Cl_2N_5O_7$ (M+H)⁺: m/z=874,2; найдено 874,2.

Пример 150

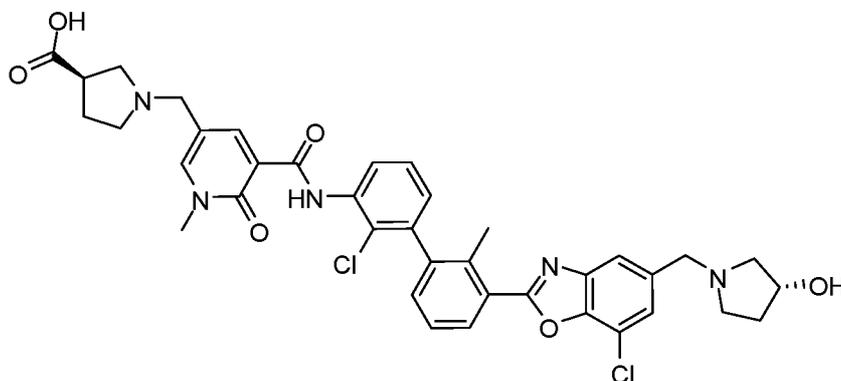
(R)-1-((7-хлор-2-(3'-((2-хлор-5-(5-цианопиридин-3-ил) метокси)-4-((2-гидроксиэтил) амино) метил) фенокси) метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



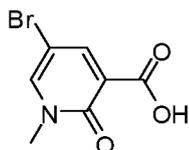
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 148 с 2-аминоэтан-1-олом, замещающим (R)-пирролидин-3-ол на Стадии 4. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₄H₄₂Cl₂N₅O₆ (M+H)⁺: m/z=806,2; найдено 806,2.

Пример 151

(R)-1-((5-(2-хлор-3'-((7-хлор-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



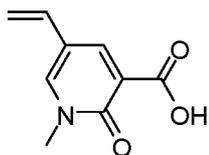
Стадия 1: 5-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Метилиодид (1,71 мл, 27,5 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-гидроксииникотиновой кислоты (5,00 г, 22,94 ммоль) и карбоната калия (4,75 г, 34,4 ммоль) в MeOH (76,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 часов. Реакционную смесь

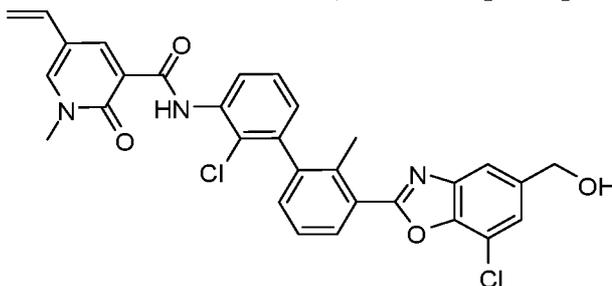
охлаждали до комнатной температуры и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду и смесь дважды промывали ДХМ. В водную фазу добавляли 1 М водный раствор HCl до pH=2. Затем кислый водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₇H₇BrNO₃ (M+H)⁺: m/z=232,0, 234,0; найдено 232,0, 234,0.

Стадия 2: 1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Смесь 5-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (321 мг, 1,385 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (213 мг, 1,385 ммоль), натрий карбоната (440 мг, 4,15 ммоль) и тетракис (трифенилафосфин) палладия(0) (80 мг, 0,069 ммоль) в трет-бутаноле (1,4 мл) и воде (1,4 мл) дегазировали и плотно закрывали. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду и смесь дважды промывали ДХМ. В водную фазу добавляли 1 М водный раствор HCl до pH=2. Затем кислый водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₉H₁₀NO₃ (M+H)⁺: m/z=180,1; найдено 180,1.

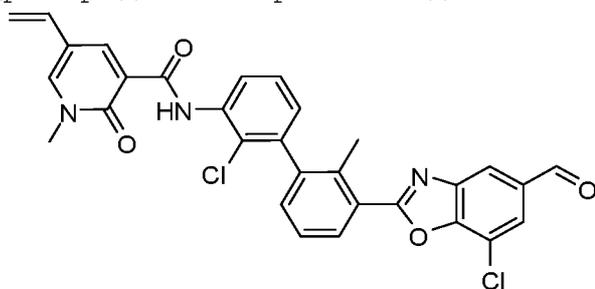
Стадия 3: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



К раствору 1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-

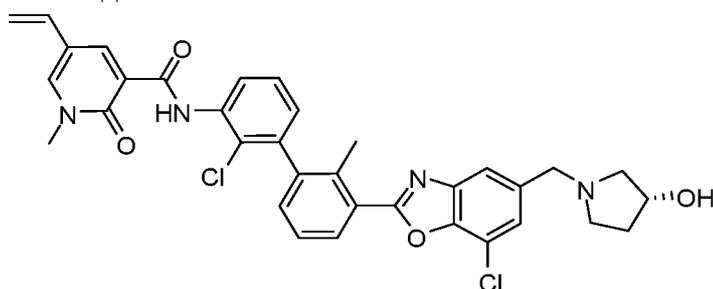
карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,170 ммоль), (2-(3'-амино-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 15, Стадия 1: 68,0 мг, 0,17 ммоль), и 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфата (V) (78,0 мг, 0,204 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (60 мкл, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли ДХМ, и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ перед фильтрованием. Фильтрат упаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{24}Cl_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=560,1$; найдено 560,1.

Стадия 4: *N*-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



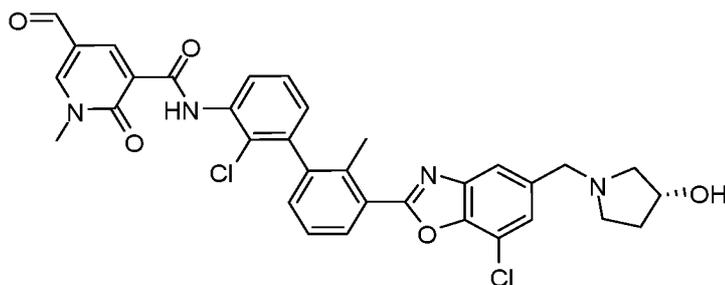
К перемешиваемому раствору *N*-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (86,0 мг, 0,153 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (65,0 мг, 0,153 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов, а затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{22}Cl_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=558,1$; найдено 558,1.

Стадия 5: (*R*)-*N*-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



Смесь N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (47 мг, 0,085 ммоль) и (R)-пирролидин-3-ола (22,0 мг, 0,255 ммоль) в ТГФ (0,85 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (54 мг, 0,255 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли водный раствор NH₄OH, затем экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над MgSO₄, затем фильтровали. Фильтрат упаривали и непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₁Cl₂N₄O₄ (M+H)⁺: m/z=629,2; найдено 629,2.

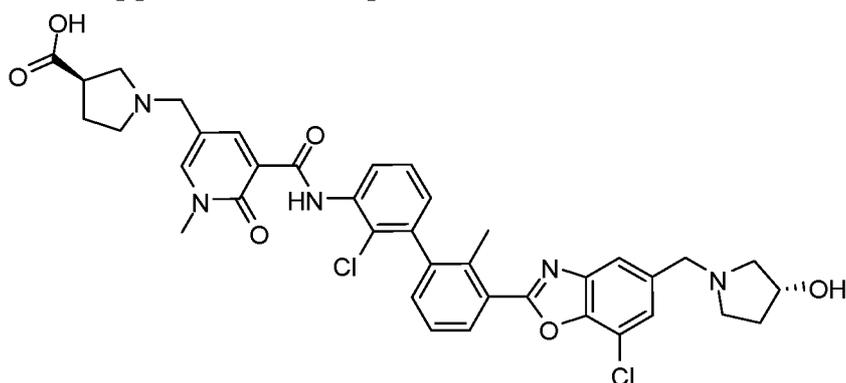
Стадия 6: (R)-N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-формил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид



В виалу загружали (R)-N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (50 мг, 0,08 ммоль), мешалку, 1,4-диоксан (0,6 мл) и воду (0,2 мл). К этой суспензии добавляли дигидрат осмата калия (1,5 мг, 0,004 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, а затем добавляли периодат натрия (86 мг, 0,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь затем экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-6% MeOH в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₃H₂₉Cl₂N₄O₅ (M+H)⁺: m/z=631,1; найдено 631,1.

Стадия 7: (R)-1-((5-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-

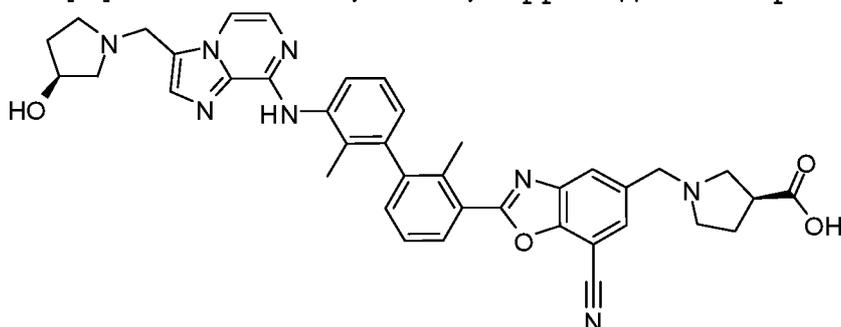
метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



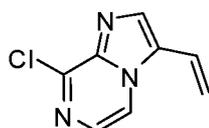
Смесь (R)-N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'-метилбифенил-3-ил) -5-формил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (51 мг, 0,08 ммоль) и (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (9,21 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (51 мг, 0,24 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{38}Cl_2N_5O_6$ (M+H)⁺: m/z=730,2; найдено 730,2.

Пример 152

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) имидазо [1,2-a] пиазин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



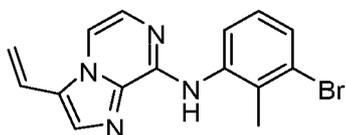
Стадия 1: 8-хлор-3-винилимидазо [1,2-a] пиазин



Смесь 3-бром-8-хлоримидазо [1,2-a] пиазина (400 мг, 1,721 ммоль) (Ark Pharm, кат. №АК-24131), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-

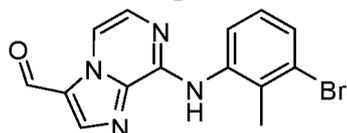
1,3,2-диоксаборолана (350 мкл, 2,065 ммоль), натрий карбоната (456 мг, 4,30 ммоль) и тетраakis(трифенилафосфин)палладия(0) (99 мг, 0,086 ммоль) в трет-бутаноле (4,0 мл) и воде (4,0 мл) продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₈H₇ClN₃ (M+H)⁺: m/z=180,0; найдено 180,1.

Стадия 2: N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винилимидазо[1,2-а]пиразин-8-амин



Смесь 3-бром-2-метиланилина (120 мг, 0,645 ммоль), 8-хлор-3-винилимидазо[1,2-а]пиразина (Стадия 1: 139 мг, 0,774 ммоль) и HCl в диоксане (4,0 М, 161 мкл, 0,645 ммоль) в трет-бутаноле (3,2 мл) нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном. В реакционную смесь добавляли водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₁₅H₁₄BrN₄ (M+H)⁺: m/z=329,0/331,0; найдено 329,1/331,1.

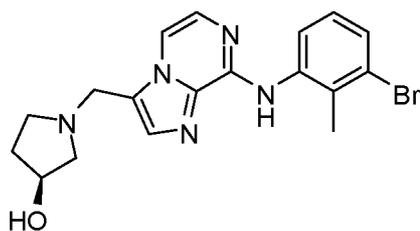
Стадия 3: 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)имидазо[1,2-а]пиразин-3-карбальдегид



Тетроксид осмия (4% масс./масс. в воде, 0,253 мл, 0,032 ммоль) добавляли к смеси N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винилимидазо[1,2-а]пиразин-8-амин (Стадия 2: 0,212 г, 0,645 ммоль) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и воде (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (0,690 г, 3,23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли

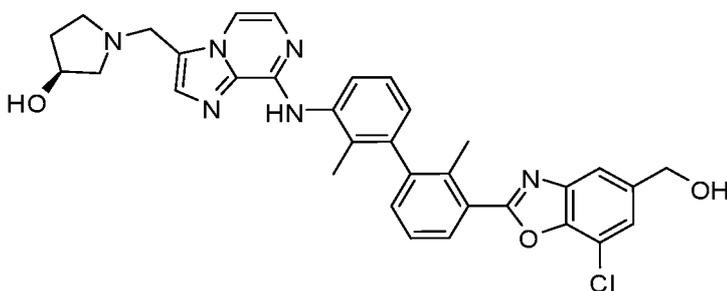
насыщенный водный раствор тиосульфата натрия. Смесь затем экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_4\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=331,0/333,0$; найдено 331,0/333,0.

Стадия 4: (S) -1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



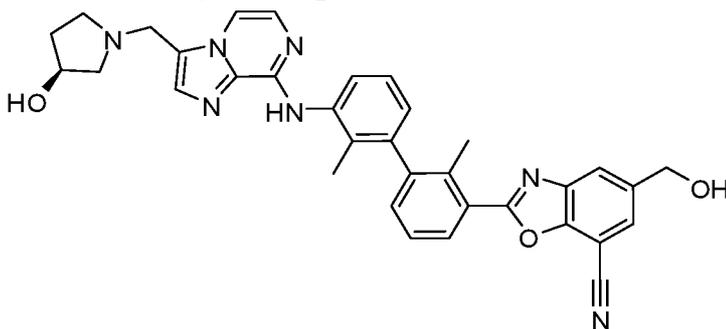
Смесь 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)имидазо[1,2-а]пирозин-3-карбальдегида (Стадия 3: 166 мг, 0,5 ммоль) и (S) -пирролидин-3-ола (131 мг, 1,500 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (318 мг, 1,500 ммоль) и уксусную кислоту (86 мкл, 1,500 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли водный раствор NH_4OH и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в этандихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_5\text{O}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=402,1/404,1$; найдено 402,1/404,1.

Стадия 5: (S) -1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



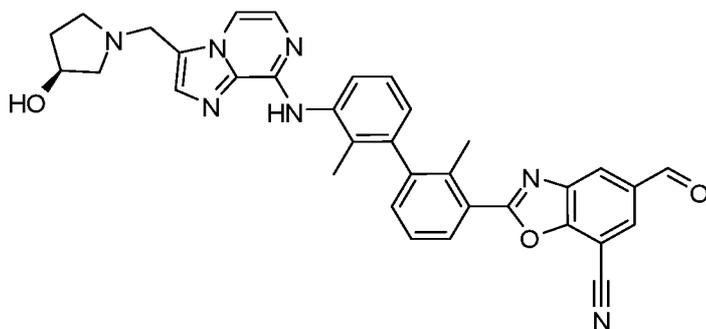
Смесь (S)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (Стадия 4: 50 мг, 0,124 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 49,7 мг, 0,124 ммоль), натрий карбоната (32,9 мг, 0,311 ммоль) и тетраakis(трифенилафосфин)палладия(0) (14,36 мг, 0,012 ммоль) в воде (0,2 мл) и 1,4-диоксане (1,0 мл) продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₃H₃₂ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z=595,2; найдено 595,1.

Стадия 6: (S)-5-(гидроксиметил)-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 12 с (S)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)имидазо[1,2-а]пиазин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола, замещающим (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо[3,4-b]пиазин-5-иламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 1. ЖХ-МС рассчитано для C₃₄H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z=586,3; найдено 586,5.

Стадия 7: (S)-5-формил-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиазин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



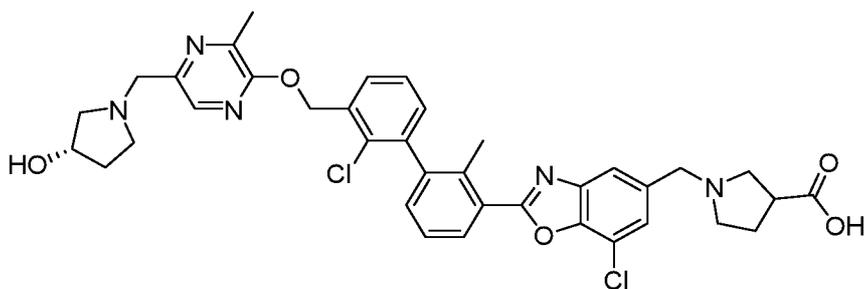
Суспензию (S)-5-(гидроксиметил)-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Стадия 6: 20 мг, 0,034 ммоль) и диоксида марганца (44,5 мг, 0,512 ммоль) в дихлорметане (0,25 мл) перемешивали при 45°C в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой целита, а затем упаривали с получением неочищенного остатка, который непосредственно использовали без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{30}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=584,2; найдено 584,3.

Стадия 8: (S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

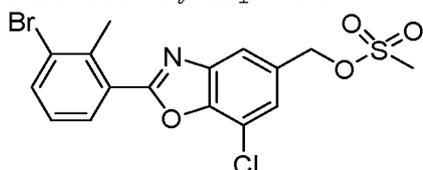
Смесь (S)-5-формил-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиразин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Стадия 7: 20,00 мг, 0,034 ммоль) и (S)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (3,93 мг, 0,034 ммоль) в дихлорметане (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,24 мг, 0,034 ммоль) и уксусную кислоту (1,955 мкл, 0,034 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=683,3; найдено 683,5.

Пример 153

1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-((5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-3-метилпиразин-2-илокси)метил)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

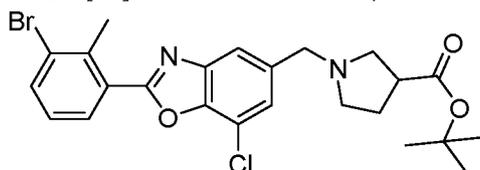


Стадия 1: (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метилметансульфонат



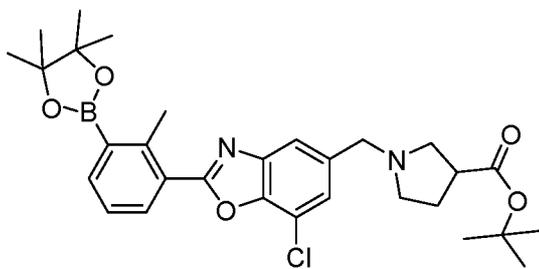
К раствору (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 4: 2,0 г, 5,67 ммоль) в ДХМ (30,0 мл) добавляли триэтиламин (1,186 мл, 8,51 ммоль) при перемешивании при к.т. с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,530 мл, 6,81 ммоль). Раствор энергично перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Смесь разбавляли ДХМ, промывали водой (x2), насыщенным водным раствором хлорида натрия; сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования, фильтрат упаривали и остаток использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrClNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=432,0$; найдено 431,9.

Стадия 2: трет-бутил 1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоксилат:



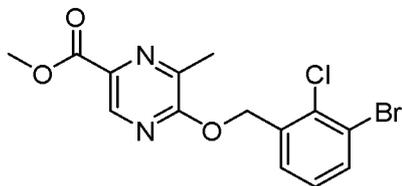
К раствору (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метилметансульфоната (400 мг, 0,929 ммоль) и трет-бутилпирролидин-3-карбоксилата (184 мг, 1,022 ммоль) в ДХМ (15,00 мл) добавляли натрий карбонат (295 мг, 2,79 ммоль) при перемешивании при к.т. Суспензию энергично перемешивали при к.т. в течение 2 часов. После фильтрования, фильтрат упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=507,1$; найдено 507,0.

Стадия 3: трет-бутил 1-((7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоксилат



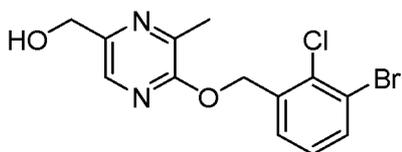
Смесь трет-бутил 1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоксилата (300 мг, 0,593 ммоль), бис(пинаколато)дибора (181 мг, 0,712 ммоль) и ацетата калия (87 мг, 0,890 ммоль) в диоксане (3 мл) в стеклянной виае дегазировали в течение 5 минут. Затем к смеси добавляли трициклогексилфосфин (11,64 мг, 0,042 ммоль), а затем трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (32,6 мг, 0,036 ммоль). Смесь дегазировали в течение еще 2 минут. Плотнo закрывали и перемешивали при 120°C в течение 1,5 часа. ЖХМС показала образование продукта. После охлаждения, реакционную смесь упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки, элюируя ЕА/смесь изомеров гексана 0-100%. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{39}BClN_2O_5$ (M+N)⁺: m/z=553,3; найдено 553,3.

Стадия 4: метил 5-(3-бром-2-хлорбензилокси)-6-метилпиразин-2-карбоксилат



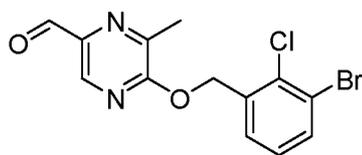
Смесь (3-бром-2-хлорфенил)метанола (534 мг, 2,412 ммоль) и гидрида натрия (90 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 2,251 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем к смеси добавляли метил 5-хлор-6-метилпиразин-2-карбоксилат (300 мг, 1,608 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. ЖХМС показала образование продукта. К смеси добавляли воду, экстрагировали ЭА. После отделения, органический раствор промывали водой (x2), насыщенным водным раствором хлорида натрия; сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования, фильтрат упаривали, получая неочищенное вещество, которое очищали с помощью флэш-хроматографии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{13}BrClN_2O_3$ (M+N)⁺: m/z=373,0; найдено 373,0.

Стадия 5: (5-(3-бром-2-хлорбензилокси)-6-метилпиразин-2-ил)метанол:



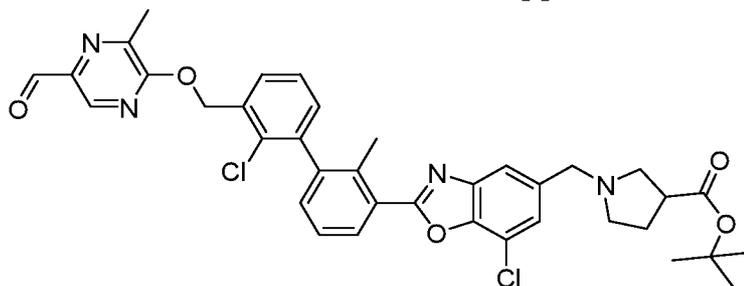
К раствору метил 5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)-6-метилпиразин-2-карбоксилата (0,58 г, 1,561 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли литийалюминийгидрид в ТГФ (1Н, 1,093 мл, 1,093 ммоль) при перемешивании при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли ЭА, промывали водой (x2), насыщенным водным раствором хлорида натрия; и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат упаривали и остаток использовали непосредственно. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₃BrClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z=345,0; найдено 345,0.

Стадия 6: 5-(3-бром-2-хлорбензилокси)-6-метилпиразин-2-карбальдегид



К раствору (5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)метанола (0,50 г, 1,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,541 мл, 1,746 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли ДХМ, и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. После отделения, органический раствор промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₁₁BrClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z=343,0; найдено 342,9.

Стадия 7: трет-бутил 1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-((5-формил-3-метилпиразин-2-илокси)метил)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоксилат



Смесь трет-бутил 1-((7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-

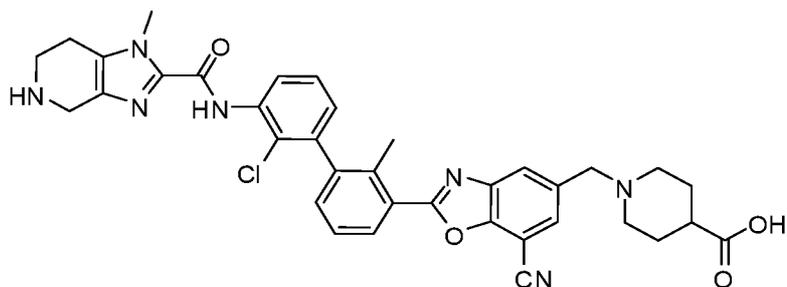
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоксилата (220 мг, 0,398 ммоль), 5-((3-бром-2-хлорбензил)окси)-6-метилпиразин-2-карбальдегида (150 мг, 0,438 ммоль) и карбоната цезия (324 мг, 0,995 ммоль) в трет-BuOH (0,8 мл) и воде (0,200 мл) дегазировали N₂ в течение 3 минут, а затем к смеси добавляли дихлорид 1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен палладия (30,1 мг, 0,040 ммоль). Полученную смесь дегазировали N₂ в течение дополнительных 2 минут. Затем плотно закрывали и перемешивали при 68°C в течение 2 часов. ЖХМС показала образование продукта. После охлаждения, смесь разбавляли ЭА, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования, фильтрат упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-колонки с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₇Cl₂N₄O₅ (M+H)⁺: m/z=687,2; найдено 687,2.

Стадия 8: 1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-((5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-3-метилпиразин-2-илокси)метил)-2-метил-бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь трет-бутил 1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-((5-формил-3-метилпиразин-2-ил)окси)метил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоксилата (10 мг, 0,015 ммоль) и (S)-(-)-3-пирролидинола (3,80 мг, 0,044 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (9,25 мг, 0,044 ммоль). Смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 часов. После добавления воды, реакцию экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты упаривали. Остаток повторно растворяли в ДХМ (1 мл). К раствору добавляли трифторуксусную кислоту (0,7 мл, 9,09 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. После упаривания, реакцию разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₈Cl₂N₅O₅ (M+H)⁺: m/z=702,2; найдено 702,2.

Пример 154

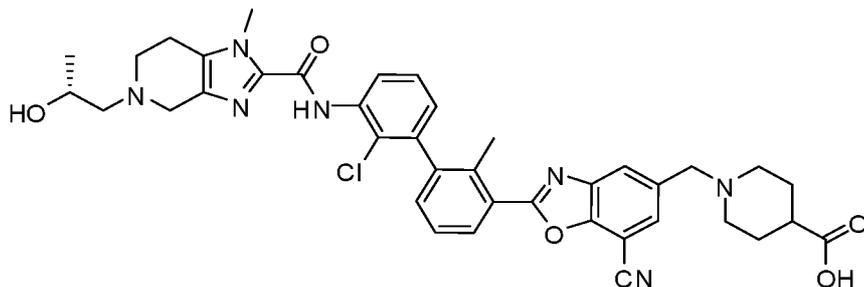
1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Пример 92, Стадия 3: 40 мг, 0,061 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли пиперидин-4-карбоновую кислоту (11,9 мг, 0,092 ммоль) и ТЕА (17,1 мкл, 0,123 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (19,5 мг, 0,092 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи до добавления 1 мл ТФК. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (рН=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=664,2; найдено 664,2.

Пример 155

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор 1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 3ТФК (Пример 154: 20 мг, 20 мкмоль), (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя (11,6 мг, 0,062 ммоль) и основания Хюнига (10,8 мкл, 0,062 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (13,0 мг, 0,062 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов,

добавляли 2 Н водный раствор HCl (0,2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при рН 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₄₁ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z=722,3; найдено 722,3.

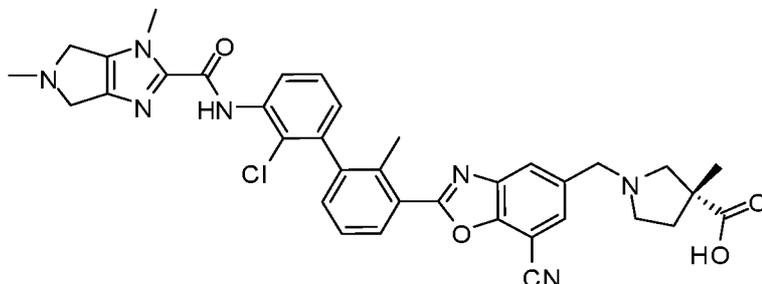
Таблица 1. Соединения в **Таблице 1** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примерах 154 и 155**, с использованием соответствующих исходных веществ.

| № Примера | Название/ ¹ НЯМР | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-----------|--|-----------|------------|
| 156 | 1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидazo[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-циано бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота | | 708,3 |
| 157 | (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидazo[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 9,97 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,23 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,61 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=6,6, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,2, 1,8 Гц, 1H), 5,53 (уш, с, 1H), 4,59 (уш, с, 2H), 4,52-4,26 (м, 2H), 4,18 (уш, с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,94-2,96 (м, 10H), 2,54-2,48 (с, 3H), 2,03-1,86 | | 722,3 |

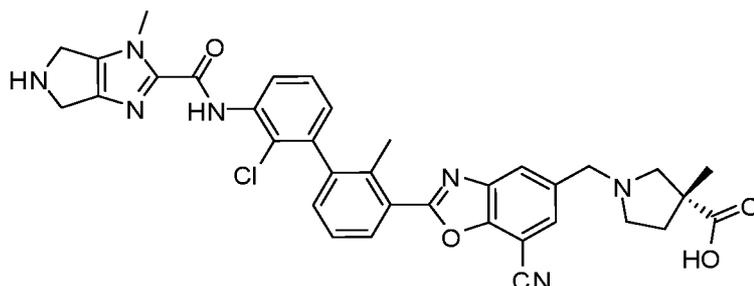
| | | | |
|--|---|--|--|
| | (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 3H), 1,15 (д, J=6 Гц, 3H). | | |
|--|---|--|--|

Пример 158

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



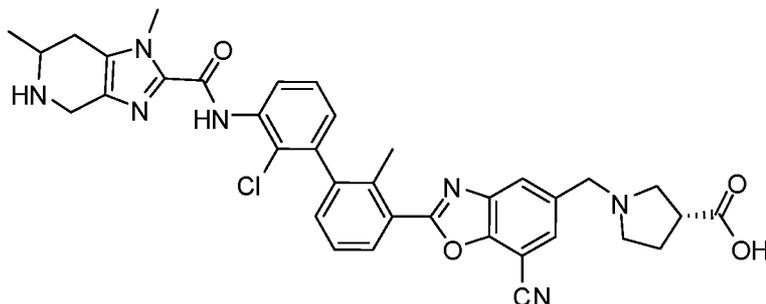
К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-карбоксилата (Пример 94, Стадия 6: 20 мг, 0,031 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту (8,0 мг, 0,062 ммоль) и ТЕА (17,13 мкл, 0,123 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (19,5 мг, 0,092 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи до добавления 1 мл ТФК. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесью хлороформ/изопропанол (3/1 объемное соотношение). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, затем использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{ClN}_7\text{O}_4$ (M+H)⁺: m/z=650,2; найдено 650,2.

Стадия 2: (R)-1-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

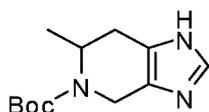
Триацетоксиборогидрид натрия (12,7 мг, 0,06 ммоль) добавляли к раствору (R)-1-(2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,015 ммоль) и 37% масс. формальдегида в воде (4,5 мкл, 0,06 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=664,2; найдено 664,2.

Пример 159

(3R)-1-(2-(2'-хлор-3'-(1,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



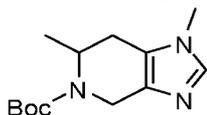
Стадия 1: трет-бутил 6-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору (R)-1-(1H-имидазол-5-ил)пропан-2-амина HCl соль (J&W PharmLab, Кат. №40R0144: 500 мг, 2,94 ммоль) в этаноле (5,0 мл) и воде (5,0 мл) добавляли формальдегид (37% масс. в воде, 0,36 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,2 г, 10,21 ммоль) и триэтиламин (1,56 мл, 11,23 ммоль), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа до

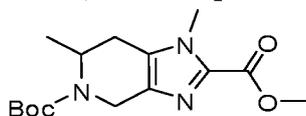
упаривания при пониженном давлении. Остаток затем повторно растворяли в 7Н NH₃ в MeOH и нагревали при 70 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь окончательно упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0–20% MeOH в ДХМ с получением рацемического продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₁₂H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=238,2; найдено 238,2.

Стадия 2: трет-бутил 1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М в ТГФ, 1,01 мл) добавляли к раствору трет-бутил 6-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (200 мг, 0,843 ммоль) в ТГФ (4,2 мл) при -20 °С. После перемешивания в течение 30 мин, добавляли метилиодид (63,2 мкл, 1,011 ммоль) и смесь оставляли медленно нагреваться до к.т. Смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₁₃H₂₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=252,2; найдено 252,2.

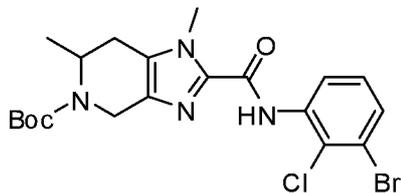
Стадия 3: 5-трет-бутил 2-метил 1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилат



n-Бутиллитий (2,5 М в смеси изомеров гексана, 522 мкл) добавляли к холодному (-78 °С) раствору трет-бутил-1,6-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (210 мг, 0,836 ммоль) в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 минут перед добавлением метилхлорформиата (162 мкл, 2,09 ммоль). После перемешивания при -78 °С в течение 30 мин, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 100%

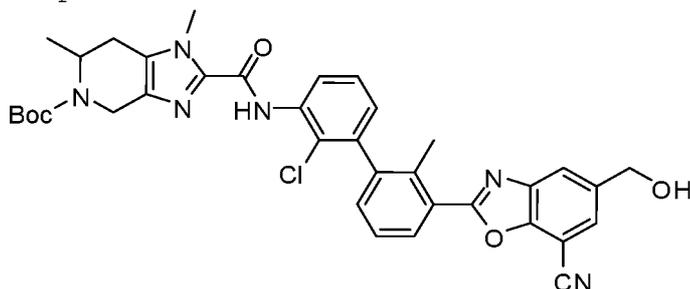
этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=310,2$; найдено 310,2.

Стадия 4: трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Трет-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ, 0,36 мл) добавляли к раствору 5-(трет-бутил) 2-метил-1,6-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-дикарбоксилата (56,0 мг, 0,181 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (44,8 мг, 0,217 ммоль) в тетрагидрофуране (6,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $C_{20}H_{25}BrClN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=483,1$; найдено 483,1.

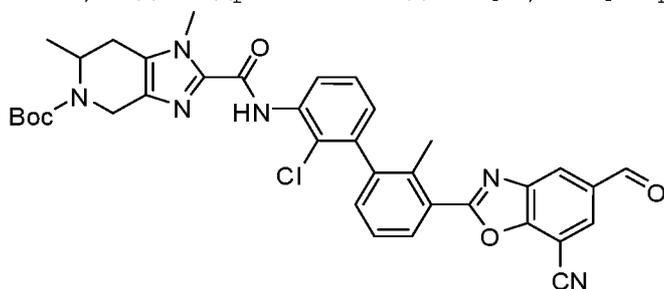
Стадия 5: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидрокси метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1,6-диметил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (78 мг, 0,161 ммоль), 5-(гидрокси метил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 54, Стадия 2: 70,0 мг, 0,18 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дициклогексил фосфино)ферроцен]палладия(II) (13 мг, 0,002 ммоль) в 1,4-

диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли карбонат цезия (38 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₆ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z=667,2; найдено 667,2.

Стадия 6: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли MnO₂ (215 мг, 2,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов, затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₃₆H₃₄ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z=665,2; найдено 665,2.

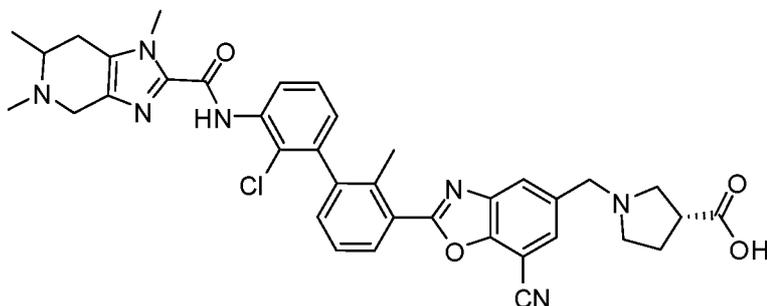
Стадия 7: (3R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (12 мг, 0,015 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (4,0 мг, 0,032 ммоль) и ТЕА (8,6 мкл, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (9,8 мг, 0,046 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи до

добавления 1 мл ТФК. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=664,2; найдено 664,2.

Пример 160

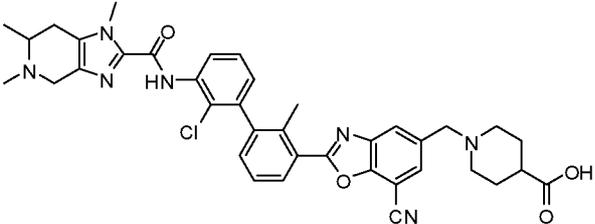
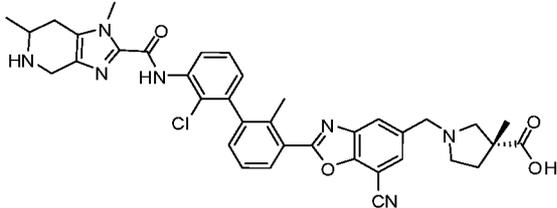
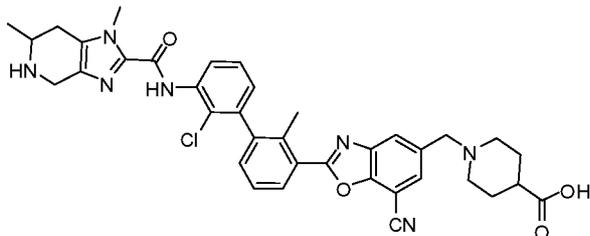
(3R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Триацетоксиборогидрид натрия (11,2 мг, 0,05 ммоль) добавляли к раствору (3R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 159, Стадия 7: 10 мг, 0,015 ммоль) и 37% масс. формальдегида в воде (4,5 мкл, 0,06 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{37}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=678,2; найдено 678,2.

Таблица 2. Соединения в Таблице 2 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в Примерах 159 и 160, с использованием соответствующих исходных веществ.

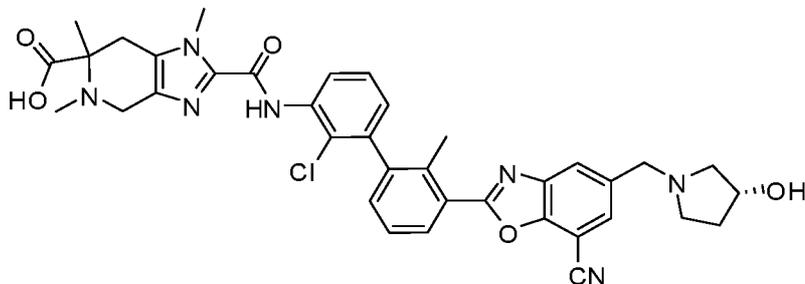
| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-----------|---|-----------|------------|
| 161 | (3R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо) би | | 692,2 |

| | | | |
|-----|--|--|--------|
| | фенил-3-ил)-7- цианобензо[d]ок сазол-5- ил) метил)-3- метилпирролидин -3-карбоновая кислота | | |
| 162 | 1-((2-(2'-хлор- 2-метил-3'- (1,5,6- триметил- 4,5,6,7- тетрагидро-1Н- имидазо [4,5- с] пиридин-2- карбоксамидо) би фенил-3-ил)-7- цианобензо[d]ок сазол-5- ил) метил) пипери дин-4- карбоновая кислота |  | 692, 2 |
| 163 | (3R)-1-((2-(2'- хлор-3'- (1,6- диметил- 4,5,6,7- тетрагидро-1Н- имидазо [4,5- с] пиридин-2- карбоксамидо) - 2-метил бифенил-3-ил) - 7- цианобензо[d]ок сазол-5- ил) метил) -3- метилпирролидин -3-карбоновая кислота |  | 678, 3 |
| 164 | 1-((2-(2'-хлор- 3'- (1,6- диметил- 4,5,6,7- тетрагидро-1Н- имидазо [4,5- с] пиридин-2- карбоксамидо) - 2-метилбифенил- 3-ил) -7- цианобензо[d]ок сазол-5- ил) метил) пипери |  | 678, 3 |

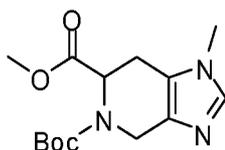
| | | | |
|--|---------------------------------|--|--|
| | дин-4- карбоновая кислота | | |
|--|---------------------------------|--|--|

Пример 165

2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоновая кислота

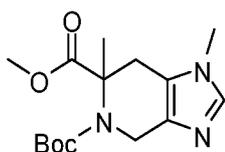


Стадия 1: 5-трет-бутил 6-метил 1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5,6(4H)-дикарбоксилат



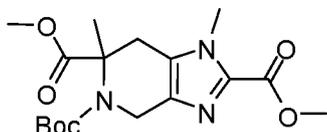
К перемешиваемому раствору (S)-2-амино-3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пропановой кислоты (500 мг, 2,06 ммоль) в этаноле (5,0 мл) и воде (5,0 мл) добавляли формальдегид (37% масс. в воде, 0,36 мл). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и медленно добавляли SOCl_2 (0,40 мл, 5,5 ммоль) к вышеуказанному раствору при 0 °C. После добавления, полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 12 часов до добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали хлороформом/изопропанолом (3:1 объемное соотношение). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,2 г, 5,52 ммоль) и триэтиламин (0,77 мл, 5,52 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 часа до упаривания и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана с получением рацемического продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H)⁺: m/z=296,2; найдено 296,2.

Стадия 2: 5-трет-бутил 6-метил 1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6(4H)-дикарбоксилат



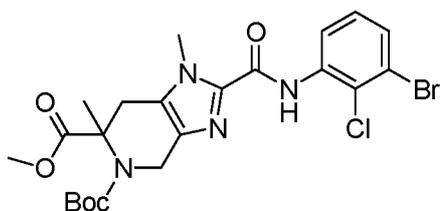
Бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М в ТГФ, 0,37 мл, 0,37 ммоль) добавляли к раствору 5-трет-бутил 6-метил-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6(4H)-дикарбоксилата (110 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -20°C . После перемешивания в течение 30 мин, добавляли метилйодид (35 мкл, 0,56 ммоль) и смесь оставляли медленно нагреваться до к.т. Реакционную смесь продолжали перемешивать при этой температуре в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=310,2$; найдено 310,2.

Стадия 3: 5-трет-бутил 2,6-диметил 1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5,6(4H)-трикарбоксилат



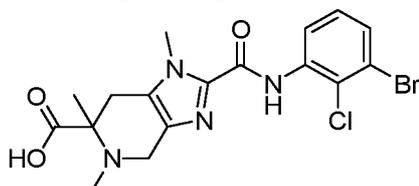
LDA (1,0 М в ТГФ, 550 мкл) добавляли к охлажденному (-78°C) раствору 5-трет-бутил 6-метил-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6(4H)-дикарбоксилата (170 мг, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут до добавления метилхлорформиата (106 мкл, 1,37 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 минут, в реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=368,2$; найдено 368,2.

Стадия 4: 5-трет-бутил 6-метил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6(4H)-дикарбоксилат



Трет-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ, 0,653 мл) добавляли к раствору 5-трет-бутил 2,6-диметил-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5,6(4H)-трикарбоксилата (120 мг, 0,327 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (101 мг, 0,490 ммоль) в тетрагидрофуране (6,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, в реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0–100% этилацетатом в смеси изомеров гексана, с получением желаемого продукта. ЖХМС вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrClN}_4\text{O}_5$ (M+H)⁺: m/z=541,1; найдено 541,1.

Стадия 5: 2-(3-бром-2-хлорфенилкарбамоил)-1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновая кислота



Раствор 5-трет-бутил 6-метил 2-(3-бром-2-хлорфенилакарбамоил)-1,6-диметил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5,6(4H)-дикарбоксилата (40 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа до упаривания при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в сухом ДХМ, последовательно добавляли триэтиламин (20,6 мкл, 0,148 ммоль), 37% масс. формальдегида в воде (11,0 мкл, 0,148 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (31,3 мг, 0,148 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа до добавления насыщенного раствора NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали хлороформом/изопропанолом (3:1 объемное соотношение). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в ТГФ/MeOH/воде (1:1:1 объемное соотношение), добавляли LiOH (8,8 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь

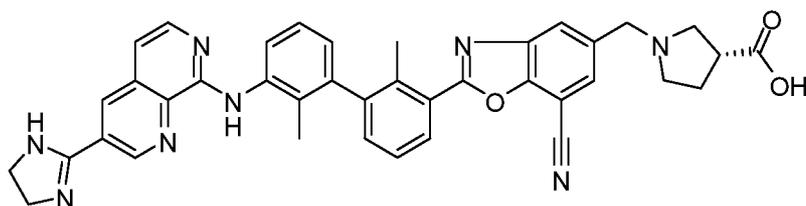
перемешивали при 70°C в течение 5 часов. После завершения, реакционную смесь нейтрализовали 1N раствором HCl и экстрагировали хлороформом/изопропанолом (3:1 объемное соотношение). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычислено для C₁₇H₁₉BrClN₄O₃ (M+H)⁺: m/z=441,1; найдено 441,1.

Стадия 6: 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоновая кислота

К смеси (R)-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 131, Стадия 4: 15,0 мг, 0,033 ммоль), 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-карбоновой кислоты (12,0 мг, 0,027 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия(II) (2,1 мг, 0,003 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли натрий карбонат (6 мг, 0,054 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, а затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при pH 2 (MeCN/вода с ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₇H₃₇ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z=694,2; найдено 694,2.

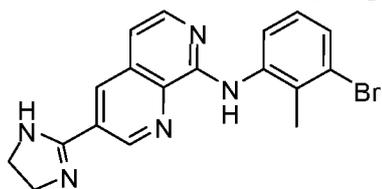
Пример 166

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



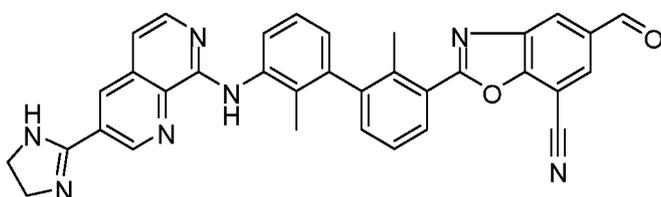
Стадия 1: N-(3-бром-2-метилфенил)-3-(4,5-дигидро-1H-

имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-амин



К суспензии 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (Пример 16, Стадия 3: 146 мг, 0,427 ммоль) в трет-бутаноле (4,3 мл) добавляли этан-1,2-диамин (28,2 мг, 0,469 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N_2 в течение 30 минут, а затем добавляли трет-бутиловый эфир хлорноватистой кислоты (57,7 мкл, 0,512 ммоль) и смесь перемешивали при 50 °С. Через 2 часа, к смеси добавляли насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Органический слой промывали насыщенным водным Na_2CO_3 и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрования, смесь упаривали. Продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии. ЖХМС вычислено для $C_{18}H_{17}BrN_5$ (M+N)+: m/z=382,1, 384,1; найдено 382,1, 384,1.

Стадия 2: 2-(3'-(3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь N-(3-бром-2-метилфенил)-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-амина (26 мг, 0,068 ммоль), 5-формил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 138, Стадия 1: 34 мг, 0,088 ммоль), тетракис(трифенилафосфин)палладия(0) (7,86 мг, 6,80 мкмоль) и натрий карбоната (18,0 мг, 0,170 ммоль) в воде (76 мкл) и диоксане (378 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при 100 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и H_2O . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ три раза. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-14% MeOH/ДХМ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для

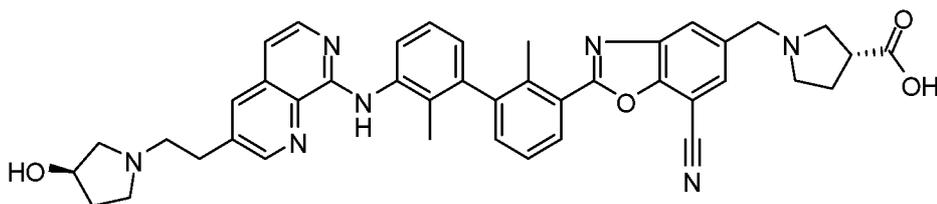
$C_{34}H_{26}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z=564,2; найдено 564,2.

Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

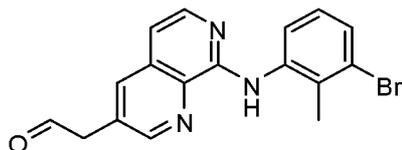
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Стадии 5, Пример 24 с 2-(3'-(3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим (R)-5-формил-2-(3'-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил. Реакционную смесь разбавляли MeOH, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода +ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{35}N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z=663,3; найдено 663,3.

Пример 167

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(2-(R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



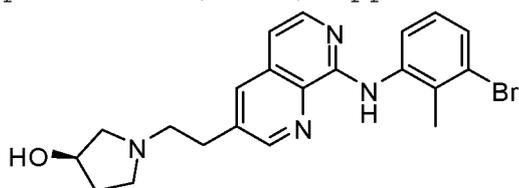
Стадия 1: 2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)ацетальдегид



Хлорид (метоксиметил)трифенилафосфония (Aldrich#309567: 145 мг, 0,422 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (1622 мкл) в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали при 0°C и добавляли трет-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ, 389 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли раствор 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (111 мг, 0,324 ммоль) в сухом ТГФ, затем реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток экстрагировали этилацетатом, перемешивали, фильтровали и твердый осадок промывали этилацетатом (2 раза). Фильтрат упаривали при пониженном давлении. К вышеуказанному остатку и йодиду натрия

(72,9 мг, 0,487 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) добавляли хлортриметилсилан (52,9 мг, 0,487 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем смесь фильтровали для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат упаривали и остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{15}BrN_3O$ $(M+H)^+$: $m/z=356,0, 358,0$; найдено 356,2, 358,1.

Стадия 2: (R)-1-(2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)этил)пирролидин-3-ол



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Стадии 1, Пример 24 с 2-(8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)ацетальдегидом, замещающим 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{24}BrN_4O$ $(M+H)^+$: $m/z=427,1, 429,1$; найдено 427,3, 429,3.

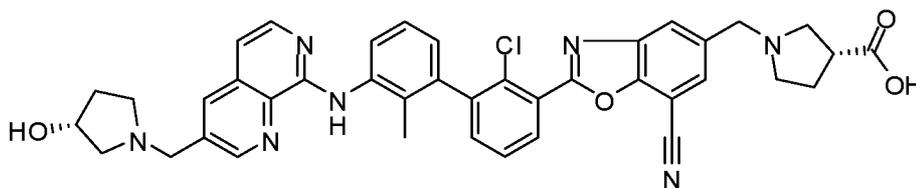
Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (R)-1-(2-(8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)этил)пирролидин-3-ола (15 мг, 0,035 ммоль), (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 126, Стадия 5: 18,82 мг, 0,039 ммоль), натрий карбоната (9,30 мг, 0,088 ммоль) и дихлорида ди-1,1'-бис(ди-циклогексилфосфино)ферроцен палладия (2,6 мг, 3,5 мкмоль) в воде (58 мкл) и 1,4-диоксане (293 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{42}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=708,3$; найдено 708,3.

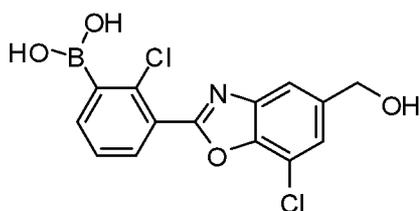
Пример 168

(R)-1-(2-(2-хлор-3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-

ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2'-метилбифенил-3-ил) -7-
цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 2-хлор-3-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)фенилбороновая кислота



Смесь 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (178 мг, 0,702 ммоль), (2-(3-бром-2-хлорфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 69, Стадия 3: 238 мг, 0,638 ммоль), ацетата калия (157 мг, 1,595 ммоль) и дихлорида 1,1'-бис(дифенилафосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорметанового комплекса (52 мг, 0,064 ммоль) в диоксане (4,2 мл) продували N_2 , а затем перемешивали при $90^\circ C$ в течение 3 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. Смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{11}BCl_2NO_4$ (M+N)⁺: m/z=338,0; найдено 338,0.

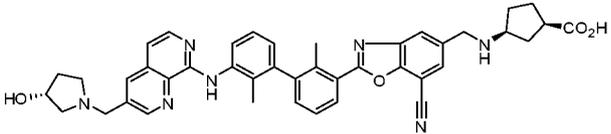
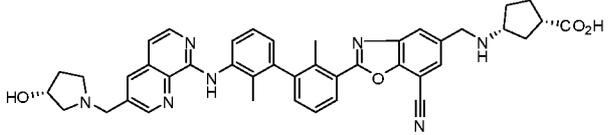
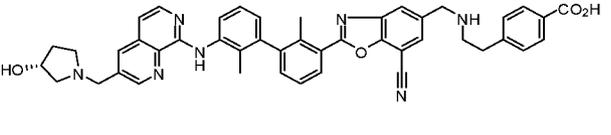
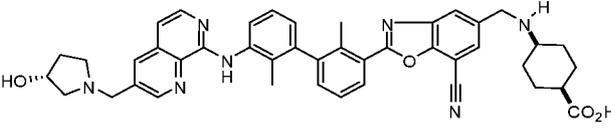
Стадия 2: (R)-1-((2-(2-хлор-3-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2'-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Стадии 2-5, Примера 24 с 2-хлор-3-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)фенилбороновой кислотой, замещающей (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол на Стадии 2. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (рН =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{37}ClN_7O_4$ (M+N)⁺: m/z=714,3; найдено 714,3.

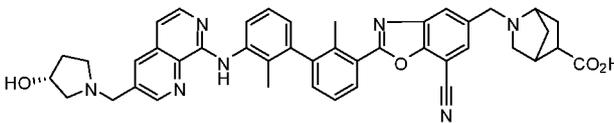
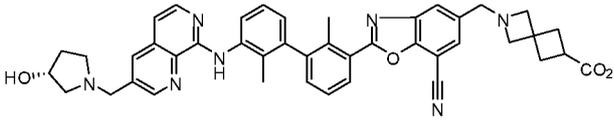
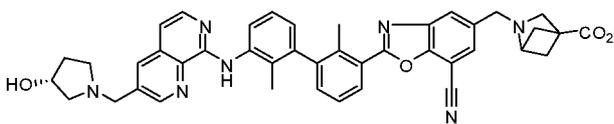
Таблица 3.

Соединения в Таблице 3 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в Примере 24, с использованием соответствующих аминов для восстановительного аминирования на

последней стадии.

| № Прим ера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|------------------|---|--|---------------|
| 169 | (1R, 3S)-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)циклопентанкарбоновая кислота |  | 708, 3 |
| 170 | (1S, 3R)-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)циклопентанкарбоновая кислота |  | 708, 3 |
| 171 | (R)-4-(2-((7-циано-2-(3'-(3-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)этил)бензойная кислота |  | 744, 3 |
| 172 | цис-4-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'- |  | 722, 6 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| | диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклогексанкарбоновая кислота | | |
| 173 | 2-((R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ил) уксусная кислота | | 708,5 |
| 174 | 2-((S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ил) уксусная кислота | | 708,5 |
| 175 | (1R,2S)-2-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновая кислота | | 708,3 |

| | | | |
|-----|--|--|--------|
| 176 | 2-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновая кислота |  | 720, 3 |
| 177 | 2-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота |  | 720, 3 |
| 178 | (R)-2-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота |  | 706, 3 |
| 179 | (1S,2S)-2-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил- | 708, 6 | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | 3- ил) бензо [d] оксазол-5- ил) метиламино) циклопентанкарбоновая кислота | | |
|--|---|--|--|

Таблица 4. Соединения в **Таблице 4** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 24**, с использованием соответствующих аминоэфиров для восстановительного аминирования с последующим омылением.

| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|--------------|--|-----------|---------------|
| 180 | цис-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклобутанкарбоновая кислота | | 694,5 |
| 181 | транс-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклобутанкарбоновая кислота | | 694,5 |
| 182 | (1S,3S)-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновая кислота | | 708,5 |

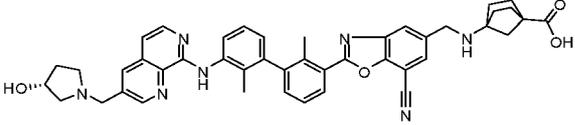
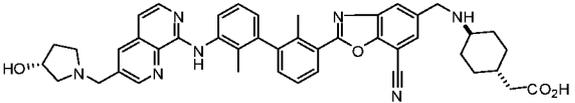
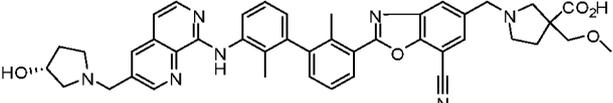
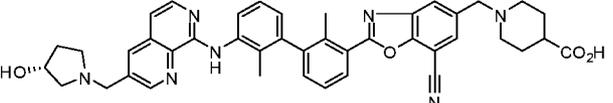
| | | | |
|-----|--|--|-------|
| 183 | (R)-4-((7-циано-2-(3'-(3-(3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) бицикло [2.2.1] гептан-1-карбоновая кислота |  | 734,5 |
| 184 | 2-(транс-4-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклогексил) уксусная кислота |  | 736,5 |

Таблица 5. Соединения в **Таблице 5** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 24**, с использованием подходящих амино-трет-бутиловых эфиров для восстановительного аминирования с последующей обработкой ТФК в ДХМ для удаления трет-бутильных групп.

| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-----------|---|--|------------|
| 185 | 1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-3-(метокси метил) пирролидин-3-карбоновая кислота |  | 738,5 |
| 186 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(3-гидрокси пирролидин-1- |  | 708,3 |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновая кислота | | |
|--|--|--|--|

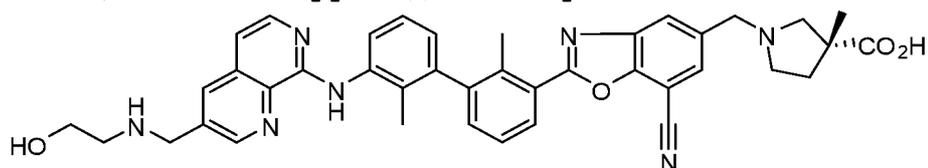
Таблица 6. Соединения в **Таблице 6** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 30**, с использованием соответствующего исходного вещества (R)-пирролидин-3-ола и различных аминокислот.

| № Пример а | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|------------|--|-----------|------------|
| 187 | (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 728,2 |
| 188 | (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-(3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновая кислота | | 728,2 |

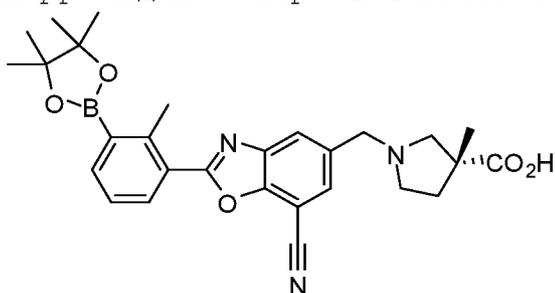
Пример 189

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((2-гидроксиэтиламино) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-

5-ил) метил) –3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

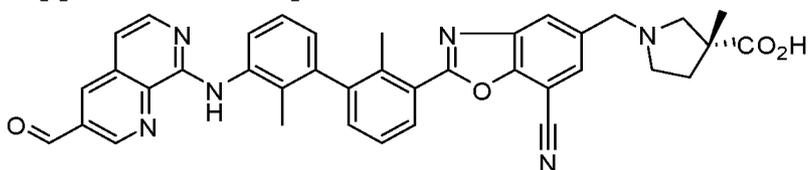


Стадия 1: (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) –3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным в Примере 138, Стадия 2 с (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{33}BN_3O_5$ (M+H)⁺: m/z=502,2; найдено 502,2.

Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-формил-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) –3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (Пример 16, Стадия 3: 278 мг, 0,812 ммоль), (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) фенил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) –3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (370 мг, 0,738 ммоль), тетракис(трифенилафосфин)палладия(0) (85 мг, 0,074 ммоль) и фосфата калия (392 мг, 1,845 ммоль) в воде (820 мкл) и диоксане (4100 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и H_2O . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ три раза. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем элюируя 0-14% MeOH/ДХМ с получением желаемого

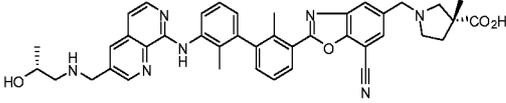
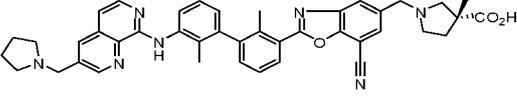
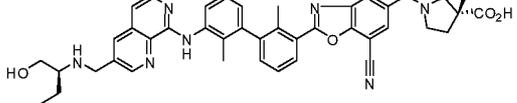
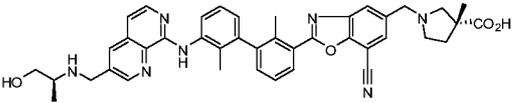
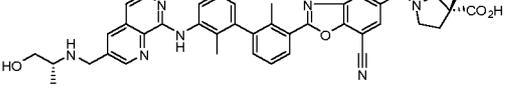
продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{33}N_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=637,3$; найдено 637,3.

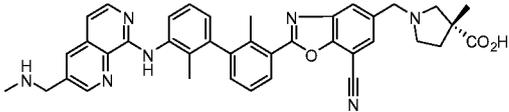
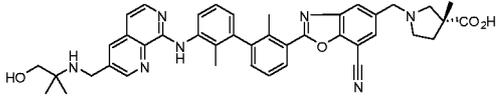
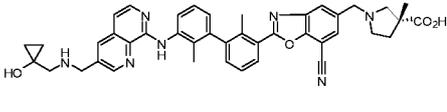
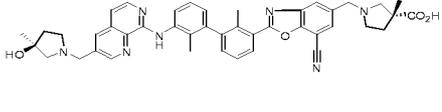
Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((2-гидроксиэтиламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-формил-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (9,5 мг, 0,015 ммоль) и 2-аминоэтан-1-ола (1,367 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (0,15 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,32 мг, 0,030 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=682,3$; найдено 682,2.

Таблица 7. Соединения в **Таблице 7** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 189**, с использованием соответствующих исходных веществ.

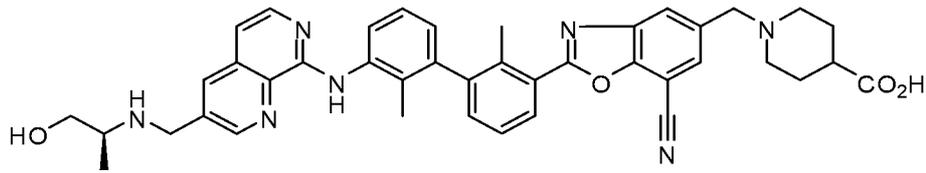
| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|--------------|---|-----------|---------------|
| 190 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 696,3 |
| 191 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-2-гидроксипропиламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 696,3 |

| | | | |
|-----|---|--|--------|
| 192 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-2-гидроксипропиламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 696, 3 |
| 193 | (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 692, 3 |
| 194 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-1-гидроксибутан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 710, 3 |
| 195 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 696, 3 |
| 196 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-1-гидрокси пропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3- |  | 696, 3 |

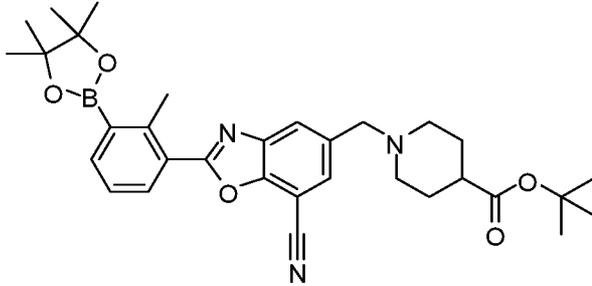
| | | | |
|-----|--|--|--------|
| | карбоновая кислота | | |
| 197 | (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(метиламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 652, 2 |
| 198 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 710, 3 |
| 199 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-гидроксициклопропил)метиламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 708, 3 |
| 200 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 722, 3 |

Пример 201

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

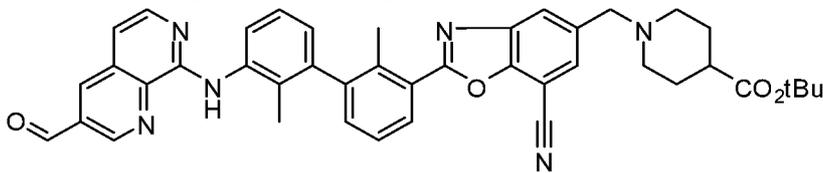


Стадия 1: трет-бутил 1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным в Примере 138, Стадия 2 с трет-бутил пиперидин-4-карбоксилатом, замещающим (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{41}BN_3O_5$ (M+H)⁺: m/z=558,3; найдено 558,3.

Стадия 2: трет-бутил 1-((7-циано-2-(3'-(3-формил-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Данное соединение получали, используя процедуры, аналогичные описанным в Примере 189, Стадия 2 с трет-бутил 1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилатом, замещающим (R)-1-((7-циано-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновую кислоту. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{41}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z=693,3; найдено 693,3.

Стадия 3: (S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

Смесь трет-бутил 1-((7-циано-2-(3'-(3-формил-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (10,5 мг, 0,015 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ола (1,7 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (0,15 мл)

перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,42 мг, 0,030 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем добавляли трифторуксусную кислоту (140 мкл, 1,82 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₁H₄₂N₇O₄ (M+N)⁺: m/z=696,3; найдено 696,3.

Таблица 8. Соединения в **Таблице 8** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 201**, с использованием соответствующих исходных веществ.

| № Прим ера | Название | Структура | ЖХМС [M+N] |
|------------------|--|-----------|---------------|
| 202 | (R)-1-((7- циано-2-(3'- (3-((1- гидроксипропан -2- иламино)метил) -1,7- нафтиридин-8- иламино)-2,2'- диметилбифенил -3- ил)бензо[d]окс азол-5- ил)метил)пипер идин-4- карбоновая кислота | | 696,3 |
| 203 | (R)-1-((7- циано-2-(3'- (3-((2- гидроксипропил амино)метил)- 1,7- нафтиридин-8- иламино)-2,2'- диметилбифенил -3- ил)бензо[d]окс азол-5- ил)метил)пипер идин-4- карбоновая кислота | | 696,3 |

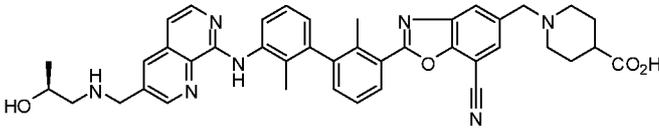
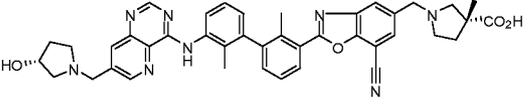
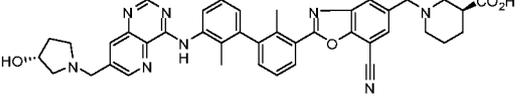
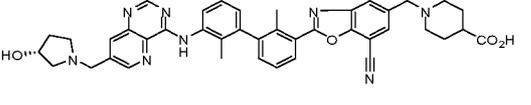
| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 204 | (S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(2-гидроксипропиламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота |  | 696,3 |
|-----|---|--|-------|

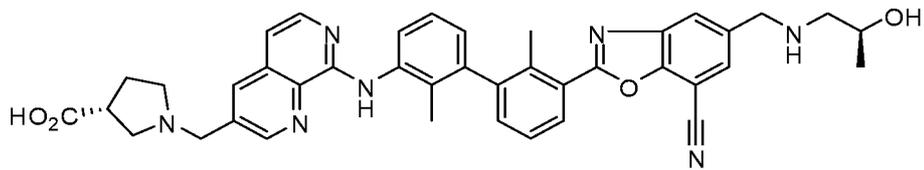
Таблица 9. Соединения в **Таблице 9** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 139**, с использованием соответствующих исходных веществ.

| № Примера | Название/ ¹ НЯМР | Структура | ЖХМС [М+Н] |
|--------------|---|--|---------------|
| 205 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(7-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 709,3 |
| 206 | (S)-1-((7-циано-2-(3'-(7-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота |  | 709,3 |
| 207 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(7-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол- |  | 709,3 |

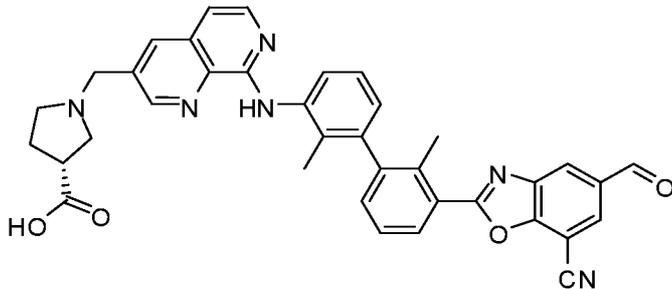
| | | | |
|-----|--|--|-------|
| | 5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновая кислота ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,09 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,45 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,19 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,69 (уш, с, 2H), 4,57-4,41 (м, 3H), 3,84-2,91 (м, 8H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,36-1,66 (м, 6H), 1,98 (с, 3H). | | |
| 208 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(7-((S)-2-гидроксипропиламино) метил) пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 697,3 |
| 209 | (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(7-(пирролидин-1-ил)метил) пиридо[3,2-d]пиримидин-4-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота | | 679,3 |

Пример 210

(R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((S)-2-гидроксипропиламино) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



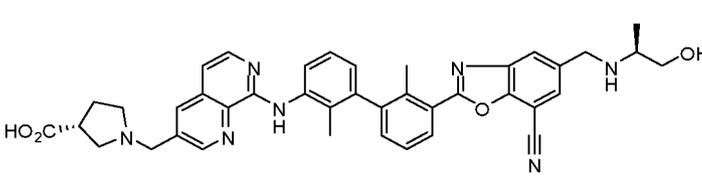
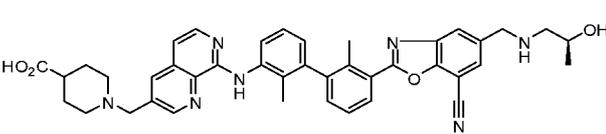
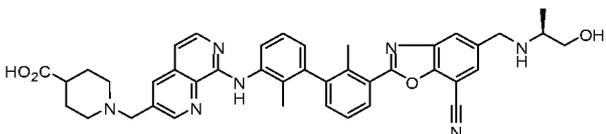
Смесь (R)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 141, Стадия 1: 333 мг, 0,755 ммоль), 5-формил-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 138, Стадия 1: 293 мг, 0,755 ммоль), фосфата калия (400 мг, 1,886 ммоль) и тетраakis(трифенилафосфин)палладия (0) (87 мг, 0,075 ммоль) в воде (838 мкл) и диоксане (4192 мкл) продували N_2 , а затем перемешивали при $100^\circ C$ в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли смесью ДХМ/изопропанол (4:1) и H_2O . Слои разделяли. Водный слой экстрагировали смесью ДХМ/изопропанол (4:1) три раза. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-15% MeOH/ДХМ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{31}N_6O_4$ (M+N)⁺: m/z=623,2; найдено 623,2.

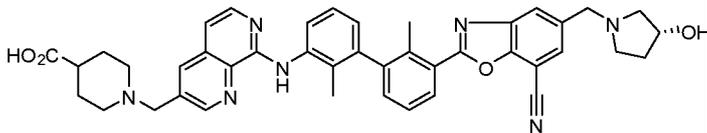
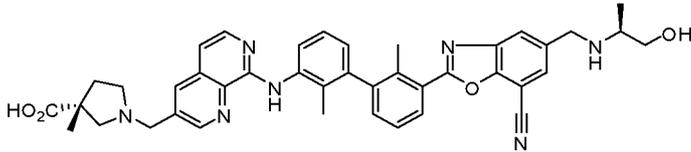
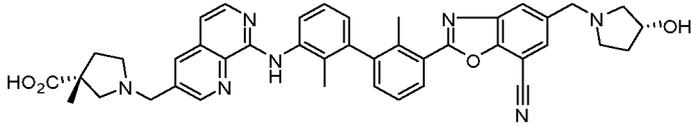
Стадия 2: (R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((S)-2-гидроксипропиламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (11 мг, 0,018 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ола (2,0 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (0,12 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,5 мг, 0,035 ммоль). Смесь

дополнительно перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeOH, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемой соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=682,3; найдено 682,3.

Таблица 10. Соединения в **Таблице 10** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 210**, с использованием соответствующих исходных веществ.

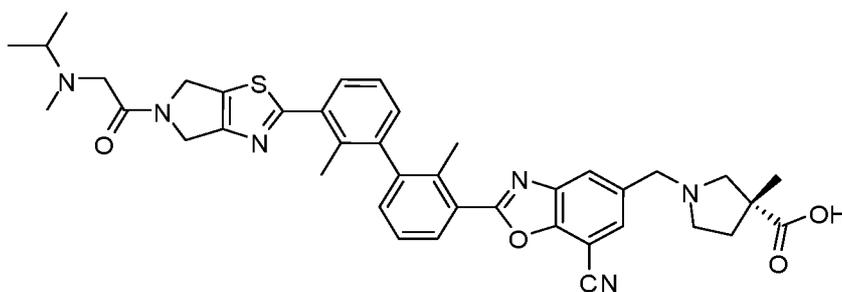
| № При мер а | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-------------|---|--|------------|
| 211 | (R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота |  | 682,3 |
| 212 | (S)-1-((8-(3'-(7-циано-5-(2-гидроксипропиламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота |  | 696,3 |
| 213 | (S)-1-((8-(3'-(7-циано-5-(1-гидроксипропан-2-иламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота |  | 696,3 |

| | | | |
|-----|--|--|--------|
| | л-2-ил) -2, 2'- диметилбифенил -3-иламино) - 1, 7- нафтиридин-3- ил) метил) пипер идин-4- карбоновая кислота | | |
| 214 | (R)-1-((8-(3'- (7-циано-5- (3- гидроксипиррол идин-1- ил) метил) бензо [d] оксазо л-2-ил) -2, 2'- диметилбифенил -3-иламино) - 1, 7- нафтиридин-3- ил) метил) пипер идин-4- карбоновая кислота |  | 708, 3 |
| 215 | (R)-1-((8-(3'- (7-циано-5- (S)-1- гидроксипропан -2- иламино) метил) бензо [d] оксазо л-2-ил) -2, 2'- диметилбифенил -3-иламино) - 1, 7- нафтиридин-3- ил) метил) -3- метилпирролиди н-3-карбоновая кислота |  | 696, 3 |
| 216 | (R)-1-((8-(3'- (7-циано-5- (R)-3- гидроксипиррол идин-1- ил) метил) бензо [d] оксазол-2- ил) -2, 2'- диметилбифенил -3-иламино) - 1, 7- нафтиридин-3- |  | 708, 3 |

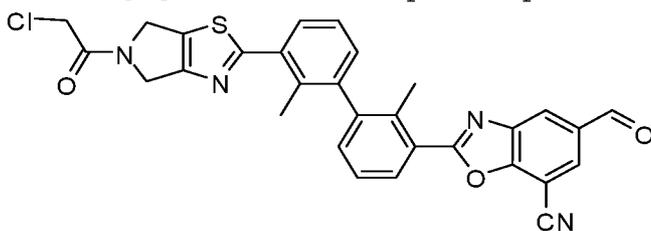
| | | |
|---|--|--|
| ил) метил) –3-метилпирролиди н-3-карбоновая кислота | | |
|---|--|--|

Пример 217

(R) –1– ((7-циано-2–(3'–(5–(2–(изопропил (метил) амино) ацетил) –5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) –2,2'–диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) –3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

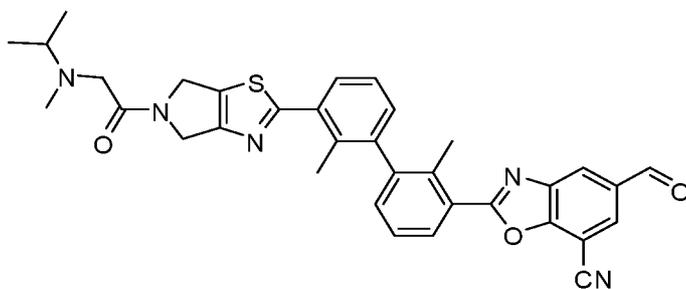


Стадия 1: 2–(3'–(5–(2-хлорацетил) –5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) –2,2'–диметилбифенил-3-ил) –5-формилбензо [d] оксазол-7-карбонитрил



К перемешиваемому раствору 2–(3'–(5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) –2,2'–диметил-[1,1'–бифенил]–3-ил) –5-формилбензо [d] оксазол-7-карбонитрила (Пример 105, Стадия 5: 100 мг, 0,210 ммоль) в ДХМ (5,0 мл), последовательно добавляли основание Хунига (0,073 мл, 0,420 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (28,4 мг, 0,252 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час, в реакционную смесь вливали насыщенный водный раствор NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0–60% EtOAc /смесь изомеров гексана, с получением желаемого продукта (102 мг). ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ (M+H)⁺: m/z=553,1; найдено 553,1.

Стадия 2: 5-формил-2–(3'–(5–(2–(изопропил (метил) амино) ацетил) –5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) –2,2'–диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-7-карбонитрил



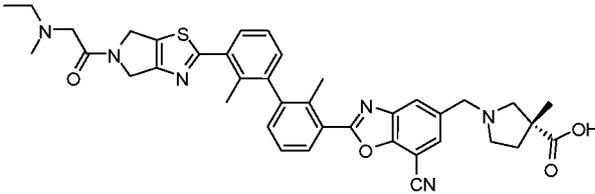
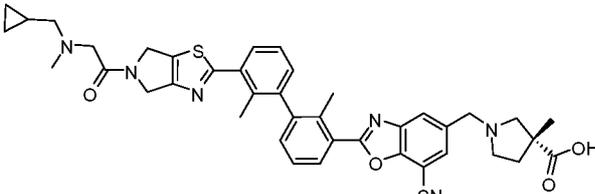
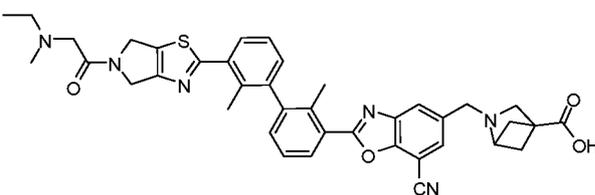
К перемешиваемому раствору 2-(3'-(5-(2-хлорацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (40 мг, 0,072 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл), последовательно добавляли основание Хунига (0,025 мл, 0,145 ммоль) и N-метилпропан-2-амин (7,94 мг, 0,108 ммоль) при комнатной температуре. Через 6 часов, летучие вещества удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта (36 мг). ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{32}N_5O_3S$ (M+H)⁺: m/z=590,2; найдено 590,2.

Стадия 3: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору 5-формил-2-(3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (5,0 мг, 8,90 мкмоль) и (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (2,3 мг, 0,018 ммоль) в ДМФА (0,5 мл)/воде (0,2 мл), добавляли основание Хунига (4,7 мкл, 0,027 ммоль) при комнатной температуре. Через 0,5 часа, добавляли цианоборогидрид натрия (1,7 мг, 0,027 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли MeOH, очищали на препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{43}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=703,3; найдено 703,3.

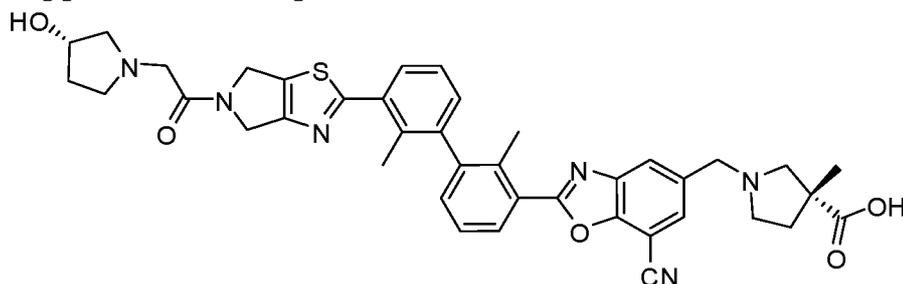
Таблица 11. Соединения в **Таблице 11** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 217**, с использованием соответствующих исходных веществ.

| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-----------|----------|-----------|------------|
| | | | |

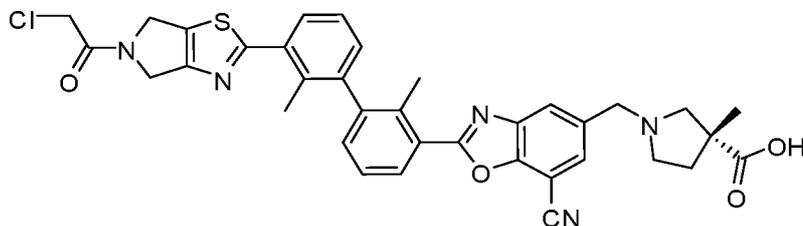
| | | | |
|-----|---|--|--------|
| 218 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 689, 3 |
| 219 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(циклопропилметил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 715, 3 |
| 220 | 2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота |  | 687, 3 |

Пример 221

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-1-((2-(3'-(5-(2-хлорацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Раствор 2-(3'-(5-(2-хлорацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (Пример 217, Стадия 1: 100,0 мг, 0,181 ммоль) и (R)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (35,0 мг, 0,271 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (22,7 мг, 0,262 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли летучие вещества при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта (66 мг). ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{33}ClN_5O_4S$ (M+H)⁺: m/z=666,2; найдено 666,2.

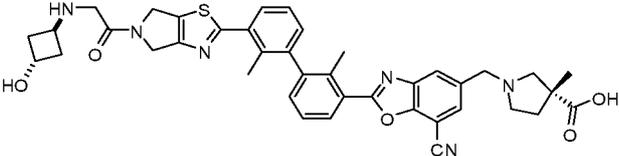
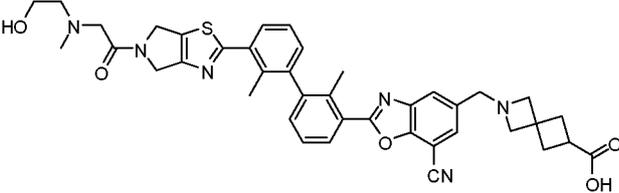
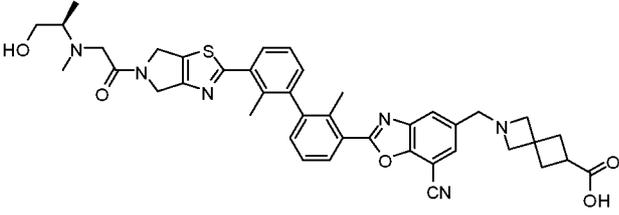
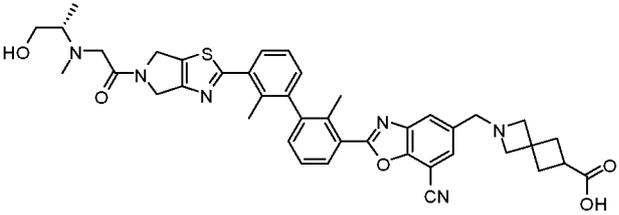
Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору (R)-1-((2-(3'-(5-(2-хлорацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 мг, 0,015 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл), добавляли (S)-пирролидин-3-ол (1,962 мг, 0,023 ммоль) и основание Хунига (7,87 мкл, 0,045 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 60 °C. Через 2 часа, удаляли летучие вещества при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ЖХМС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{41}N_6O_5S$ (M+H)⁺: m/z=717,3; найдено 717,3.

Таблица 12. Соединения в Таблице 12 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в Примере 221, с использованием соответствующих исходных веществ.

| № Прим ера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|------------------|---|-----------|---------------|
| 222 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 717,3 |
| 223 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-этилпиперазин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 744,3 |
| 224 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 705,3 |
| 225 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н- | | 719,3 |

| | | | |
|-----|--|--|--------|
| | <p>пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'-</p> <p>диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> | | |
| 226 | <p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'-</p> <p>диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> | | 719, 3 |
| 227 | <p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'-</p> <p>диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> | | 703, 4 |
| 228 | <p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(цис-3-гидроксициклобутиламино) ацетил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'-</p> <p>диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> | | 717, 4 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 229 | <p>кислота</p> <p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((транс-3-гидроксициклобутил) амино) ацетил) -5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> |  | 717,4 |
| 230 | <p>2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((2-гидроксиэтил) (метил) амино) ацетил) -5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азаспиро [3.3] гептан-6-карбоновая кислота</p> |  | 717,3 |
| 231 | <p>2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил) -5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азаспиро [3.3] гептан-6-карбоновая кислота</p> |  | 731,3 |
| 232 | <p>2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил) -5,6-дигидро-4Н-</p> |  | 731,3 |

| | | | |
|-----|---|--|--------|
| | пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'- диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2- азаспиро [3.3] гепт ан-6-карбоновая кислота | | |
| 233 | 2- ((7-циано-2-(3'- (5- (2- ((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) ацетил) - 5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'- диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2- азаспиро [3.3] гепт ан-6-карбоновая кислота | | 729, 4 |
| 234 | 2- ((7-циано-2-(3'- (5- (2- ((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) ацетил) - 5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'- диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2- азаспиро [3.3] гепт ан-6-карбоновая кислота | | 729, 4 |

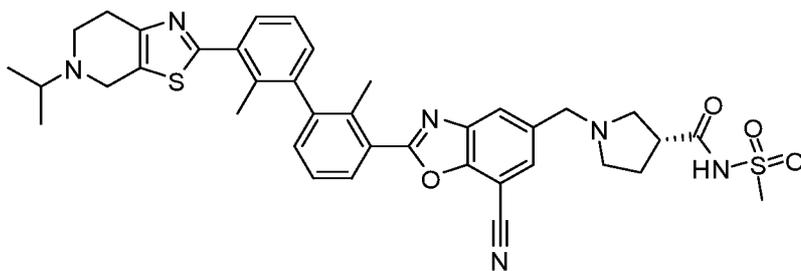
Таблица 13. Соединения в **Таблице 13** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 105**, с использованием соответствующих исходных веществ.

| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-----------|---|-----------|------------|
| 235 | 2- ((7-циано-2-(3'- (5- (2- (диметиламино) ацетил) - 5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) - 2, 2'- диметилбифенил-3- | | 673, 3 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| | ил) бензо [d] окс азол-5-ил) метил) -2-азабицикло [2.1.1] гексан-4-карбоновая кислота | | |
| 236 | 1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] окс азол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновая кислота | | 675,4 |
| 237 | 2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] окс азол-5-ил) метил) -2-азабицикло [2.2.1] гептан-5-карбоновая кислота | | 687,2 |

Пример 238

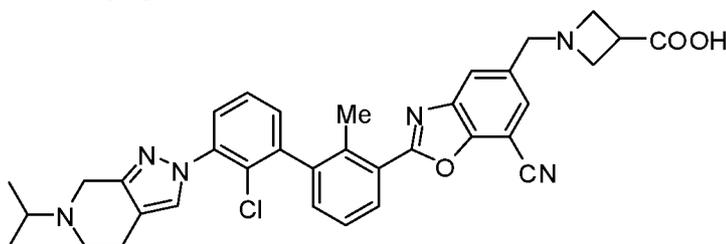
(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло [5,4-с] пиридин-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -N-(метилсульфонил) пирролидин-3-карбоксамид



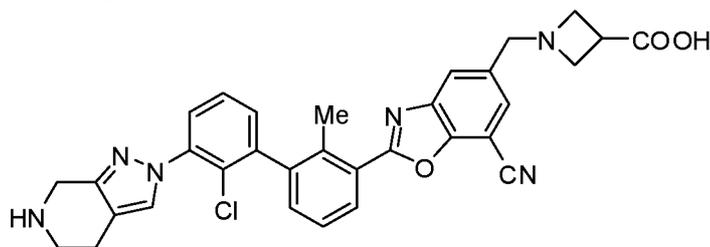
В однодрамовой виале в ДМФА (0,3 мл) растворяли (*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (Пример 63, конечный продукт: 3 мг, 0,0048 ммоль) и метансульфонамид (2,2 мг, 0,024 ммоль). К реакционной смеси одной порцией добавляли DMAP (2,9 мг, 0,024 ммоль) и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (4,9 мг, 0,024 ммоль). Через 16 часов, реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₈H₄₁N₆O₄S₂ (M+H)⁺: m/z=709,3; найдено 709,2.

Пример 239

1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способ, аналогичный для Примера 54, Стадии 1-6 с трет-бутил 1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-карбоксилатом (Astatech, кат. №79248), замещающим трет-бутил 1,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-

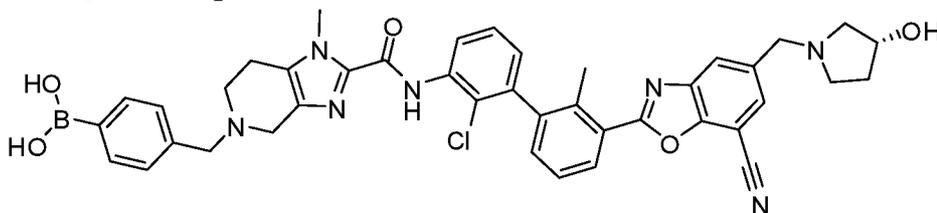
с]пиридин-5-карбоксилат на Стадии 1, и с азетидин-3-карбоновой кислотой, замещающей (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь упаривали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=579,2; найдено 579,2.

Стадия 2: 1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота

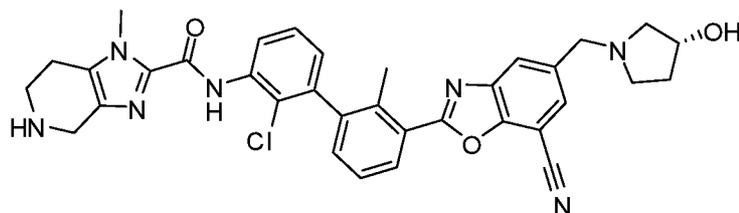
Смесь 1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,017 ммоль) и ацетона (2,4 мкл, 0,034 ммоль) в ДХМ (169 мкл) оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,034 ммоль). Через 2 часа, смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{34}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z=621,2; найдено 621,2.

Пример 240

(R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)фенилборная кислота



Стадия 1: (R)-N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя способ, аналогичный для Примера 92, Стадии 1-5 с (R)-пирролидин-3-олом, замещающим (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную

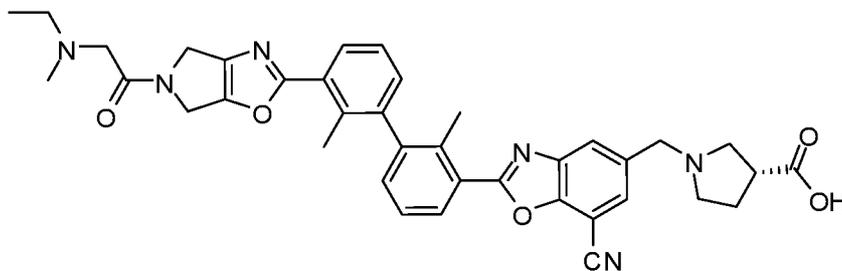
смесь упаривали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{33}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=622,2$; найдено 622,3.

Стадия 2: (R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)фенилборную кислоту

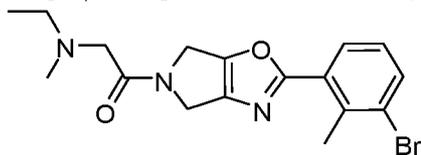
Смесь (R)-N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (10 мг, 0,017 ммоль) и 4-формилфенилборной кислоты (5,1 мг, 0,034 ммоль) в ДХМ (169 мкл) оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,034 ммоль). Через 2 часа, смесь упаривали и разбавляли MeOH, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{40}BrClN_7O_5$ $(M+H)^+$: $m/z=756,3$; найдено 756,3.

Пример 241

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-он



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126, Стадии 2 с N-метилэтанамин, замещающим (R)-пирролидин-3-ол. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{21}BrN_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=378,1$, $380,1$; найдено 378,1, $380,1$.

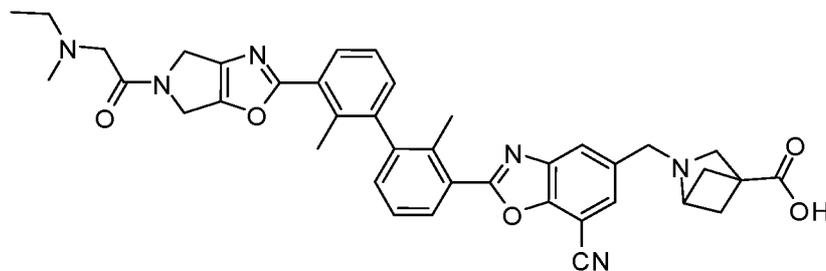
Стадия 2: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-

5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота

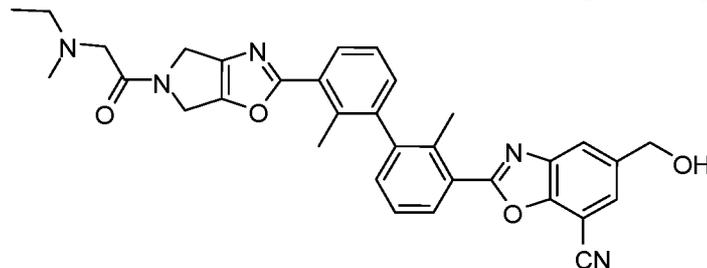
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126, Стадии 6 с 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-оном, замещающим (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этан-1-он. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₃₈H₃₉N₆O₅ (M+N)⁺: m/z=659,3; найдено 659,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,38 (с, 1H), 8,21 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,77-4,62 (м, 3H), 4,61-4,48 (м, 3H), 4,38-4,16 (м, 2H), 3,90-3,08 (м, 6H), 2,83 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (д, J=3,3 Гц, 3H), 2,26-2,01 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 242

2-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота



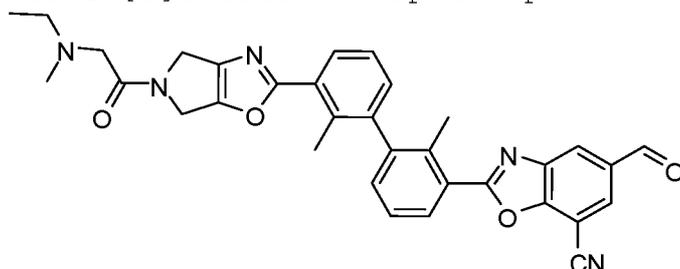
Стадия 1: 2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил) бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122, Стадии 8 с 1-(2-(3-бром-2-

метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-оном (Пример 241, Стадия 1), замещающим 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{32}N_5O_4$ (M+N)⁺: m/z=562,2; найдено 562,2.

Стадия 2: 2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



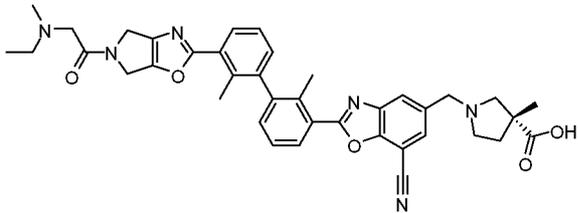
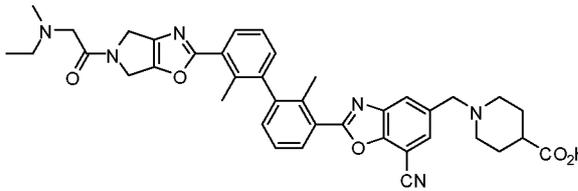
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122, Стадии 9 с 2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрилом, замещающим 2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}N_5O_4$ (M+N)⁺: m/z=560,2; найдено 560,2.

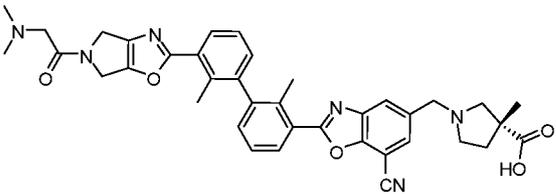
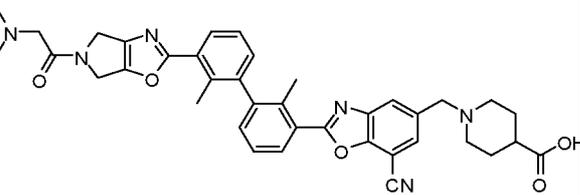
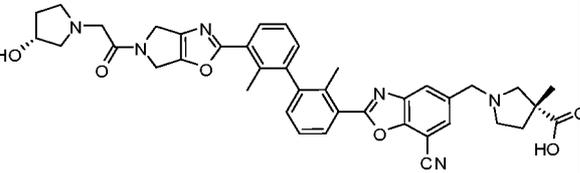
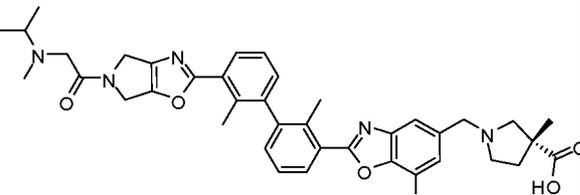
Стадия 3: 2-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновая кислота

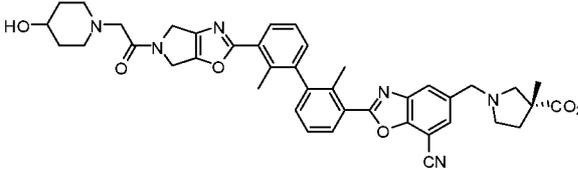
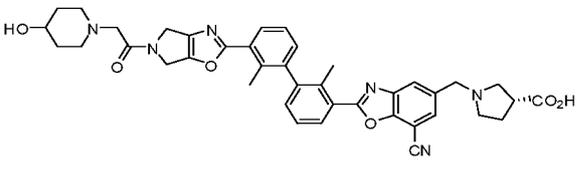
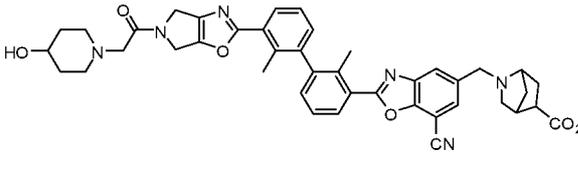
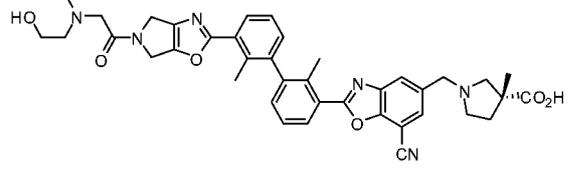
К смеси 2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (10,0 мг, 0,018 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты (4,1 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли DIEA (3,2 мкл, 0,018 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часа, добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7,6 мг, 0,036 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После удаления растворителя, остаток растворяли в метаноле и воде, и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{39}N_6O_5$ (M+N)⁺: m/z=671,3; найдено 671,3.

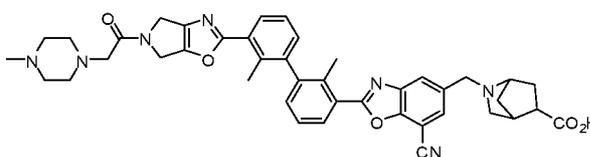
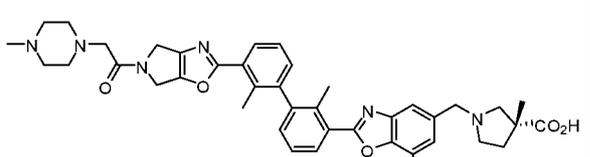
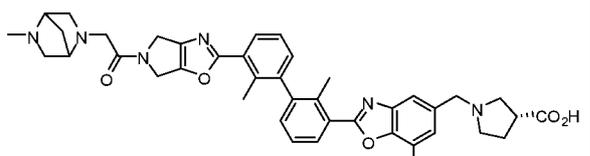
Таблица 14. Соединения в **Таблице 14** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 242**, с

ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ИСХОДНЫХ ВЕЩЕСТВ.

| № Прим ера | Название/ ¹ НЯМР | Структура | ЖХМС [М+Н] |
|------------------|--|--|---------------|
| 243 | <p>(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота</p> <p>¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,39 (с, 1H), 8,21 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,98 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,54 (с, 1H), 4,38-4,15 (м, 2H), 3,87-3,36 (м, 4H), 3,30-3,07 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,49-2,31 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,12-1,76 (м, 1H), 1,44-1,30 (м, 3H), 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3H).</p> |  | 673,3 |
| 244 | <p>1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота</p> |  | 673,3 |

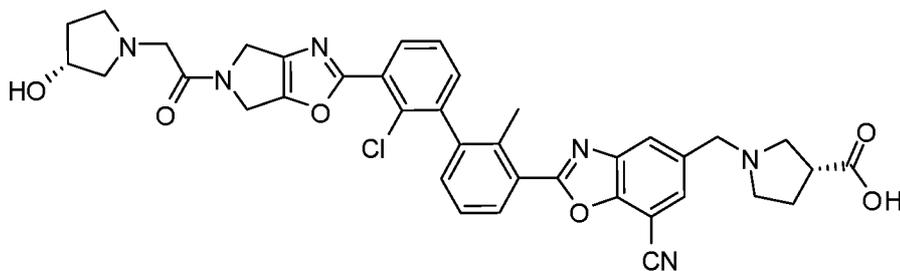
| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 245 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 659,3 |
| 246 | 1-((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота |  | 659,3 |
| 247 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 701,3 |
| 248 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-изопропил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 687,3 |

| | | | |
|-----|--|--|--------|
| 249 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 715, 3 |
| 250 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота |  | 701, 3 |
| 251 | 2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновая кислота |  | 727, 3 |
| 252 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-(2-гидроксиэтил)-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3- |  | 689, 3 |

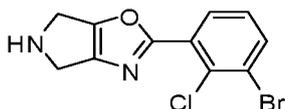
| | | | |
|-----|--|--|-------|
| | карбоновая кислота | | |
| 253 | 2-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновая кислота |  | 726,3 |
| 254 | (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота |  | 714,3 |
| 255 | (3R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)бифенил)-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота |  | 712,3 |

Пример 256

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

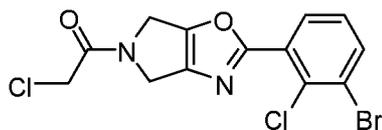


Стадия 1: 2-(3-бром-2-хлорфенил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол



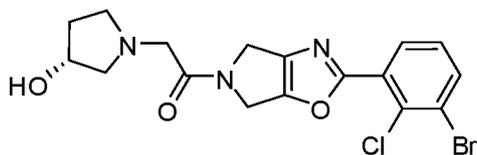
Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 122, Стадии 1-6, с 3-бром-2-хлорбензойной кислотой, замещающей 3-бром-2-метилбензойную кислоту на Стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_9BrClN_2O$ $(M+H)^+$: $m/z=299,0, 301,0$; найдено 299,0, 301,0.

Стадия 2: 1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-он



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126, Стадии 1 с 2-(3-бром-2-хлорфенил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазолом, замещающим 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{10}BrCl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=374,9, 376,9$; найдено 374,9, 376,9.

Стадия 3: (R)-1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он



Смесь 1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-она (154 мг, 0,410 ммоль), (R)-пирролидин-3-ола (35,7 мг, 0,410 ммоль), ТЕА (0,171 мл, 1,229 ммоль) и ДМФА (1,0 мл) нагревали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 Н НСl, и очищали препаративной ЖХМС (рН=2, ацетонитрил/вода+ ТФК) с получением

желаемого продукта (165 мг, 94%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{18}BrClN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z=426,0, 428,0; найдено 426,0, 428,0.

Стадия 4: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 126, Стадии 6 с (R)-1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-оном, замещающим (R)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-он. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{36}ClN_6O_6$ (M+H)⁺: m/z=707,2; найдено 707,2.

Таблица 15. Соединения в **Таблице 15** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 146**, с использованием соответствующих аминокислот.

| № Пример а | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|------------|---|-----------|------------|
| 257 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота | | 682,2 |
| 258 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'- | | 682,2 |

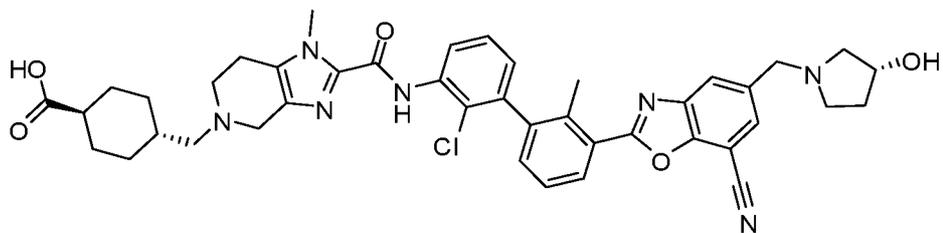
| | | | |
|--|---|--|--|
| | диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновая кислота | | |
|--|---|--|--|

Таблица 16. Соединения в **Таблице 16** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 36**, с использованием соответствующих исходных веществ.

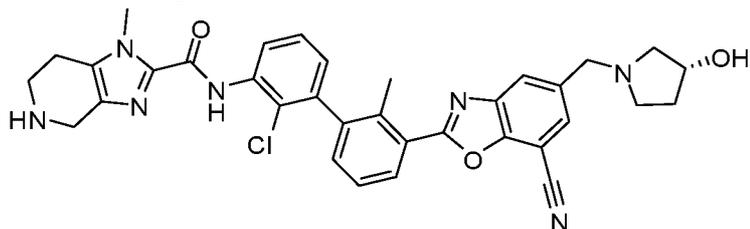
| № Примера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|-----------|--|-----------|------------|
| 259 | 1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота | | 658,3 |
| 260 | (R)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота | | 658,3 |

Пример 261

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоновая кислота



Стадия 1: (R)-N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 92 с (R)-пирролидин-3-олом, замещающим (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{33}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z=622,1; найдено 622,2.

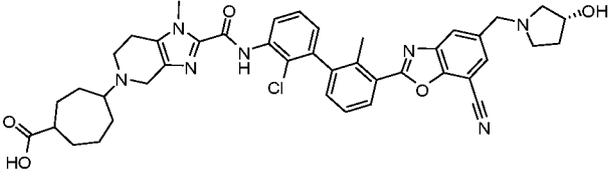
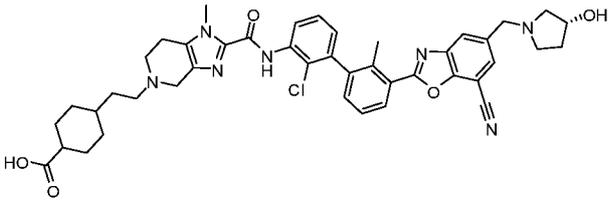
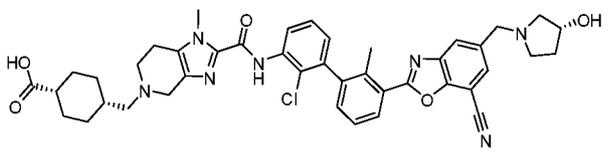
Стадия 2: транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоновая кислота

К раствору (R)-N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид (40 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метил транс-4-формилциклогексан-1-карбоксилат (22 мг, 0,13 ммоль) и DIEA (0,034 мл, 0,193 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (41 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водным раствором $NaHCO_3$, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. К раствору вышеприведенного остатка в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (6,2 мг, 0,26 ммоль) и несколько капель воды. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение двух дней. Реакционную смесь разбавляли MeCN/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано

для $C_{42}H_{45}ClN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z=762,3; найдено 762,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,94 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,59 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 4,67-4,15 (м, 5H), 3,95 (с, 3H), 3,87-2,95 (м, 10H), 2,46 (с, 3H), 2,33-2,22 (м, 1H), 2,15 (т, J=12,2 Гц, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,94-1,74 (м, 5H), 1,47-1,24 (м, 2H), 1,09-0,90 (м, 2H).

Таблица 17. Соединения в **Таблице 17** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **Примере 261**, с использованием соответствующих исходных веществ.

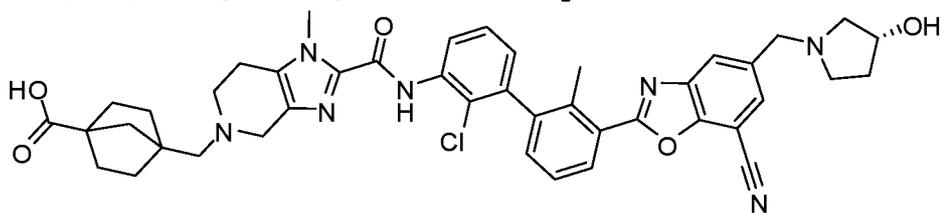
| № Прим ера | Название | Структура | ЖХМС [M+H] |
|------------------|---|-----------|---------------|
| 262 | (R)-3-((2-(2-хлор-3'- (7-циано-5- (3- гидроксипирролиди н-1- ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил)-2'- метилбифенил-3- илкарбамоил)-1- метил-6,7- дигидро-1H- имидазо [4,5- с] пиридин-5(4H)- ил) метил) бицикло [1.1.1]пентан-1- карбоновая кислота | | 746,2 |
| 263 | (R)-3-(2-(2-хлор- 3'- (7-циано-5- (3- гидроксипирролиди н-1- ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил)-2'- метилбифенил-3- илкарбамоил)-1- метил-6,7- дигидро-1H- имидазо [4,5- с] пиридин-5(4H)- ил)-1- метилциклобутанка рбоновая кислота | | 734,2 |

| | | | |
|-----|---|--|-------|
| 264 | 4-(2-(2-хлор-3'- (7-циано-5-((R)- 3- гидроксипирролиди н-1- ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'- метилбифенил-3- илкарбамоил) -1- метил-6,7- дигидро-1Н- имидазо [4,5- с] пиридин-5(4Н) - ил) циклогептан карбоновая кислота |  | 762,3 |
| 265 | (R)-4-(2-(2-(2- хлор-3'- (7-циано- 5-(3- гидроксипирролиди н-1- ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'- метилбифенил-3- илкарбамоил) -1- метил-6,7- дигидро-1Н- имидазо [4,5- с] пиридин-5(4Н) - ил) этил) циклогекс ан карбоновая кислота |  | 776,2 |
| 266 | цис-4-((2-(2- хлор-3'- (7-циано- 5-((R)-3- гидроксипирролиди н-1- ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'- метилбифенил-3- илкарбамоил) -1- метил-6,7- дигидро-1Н- имидазо [4,5- с] пиридин-5(4Н) - ил) метил) циклогекс сан карбоновая кислота |  | 762,3 |

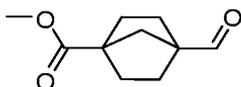
Пример 267

(R)-4-((2-(2-хлор-3'-
(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-

ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'-метилбифенил-3-илкарбамоил) -1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо [4,5-с] пиридин-5 (4H) -ил) метил) бицикло [2.2.1] гептан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: метил 4-формилбицикло [2.2.1] гептан-1-карбоксилата



Смесь метил 4-(гидроксиметил) бицикло [2.2.1] гептан-1-карбоксилата (400 мг, 2,171 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (1381 мг, 3,26 ммоль) в ДХМ (12,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь вливали 20% водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и насыщенный раствор NaHCO_3 , и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

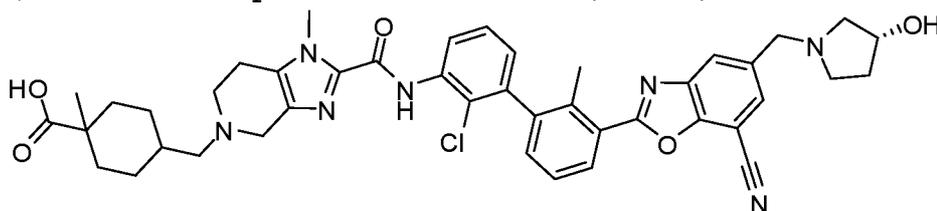
Стадия 2: (R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'-метилбифенил-3-илкарбамоил) -1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо [4,5-с] пиридин-5 (4H) -ил) метил) бицикло [2.2.1] гептан-1-карбоновая кислота

К раствору (R)-N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2'-метилбифенил-3-ил) -1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо [4,5-с] пиридин-2-карбоксамид (Пример 261, Стадия 1: 10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метил 4-формилбицикло [2.2.1] гептан-1-карбоксилата (8,8 мг, 0,048 ммоль) и DIEA (0,008 мл, 0,048 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. К раствору вышеприведенного остатка в ТГФ (2 мл)

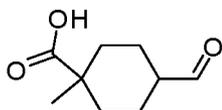
добавляли гидроксид лития (3,8 мг, 0,16 ммоль) и несколько капель воды. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение двух дней. Реакционную смесь разбавляли MeCN/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для C₄₃H₄₅ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z=774,3; найдено 774,3. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 9,95 (с, 1H), 8,40 (д, J=12,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,69-4,20 (м, 5H), 3,96 (с, 3H), 3,82-3,16 (м, 8H), 3,07 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,28 (д, J=6,4 Гц, 1H), 2,05-1,49 (м, 11H).

Пример 268

(R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (пик 1)



Стадия 1: 4-формил-1-метилциклогексанкарбоновая кислота



К раствору метил 4-формил-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (J&W PharmLab, кат. №10R0682: 14,8 мг, 0,080 ммоль) в ТГФ/MeOH (2/1 об/об, 3 мл) добавляли гидроксид лития (3,8 мг, 0,16 ммоль) и воду (1мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Затем смесь упаривали и остаток растворяли в ДХМ. После подкисления 1Н водным раствором HCl до pH=4, смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

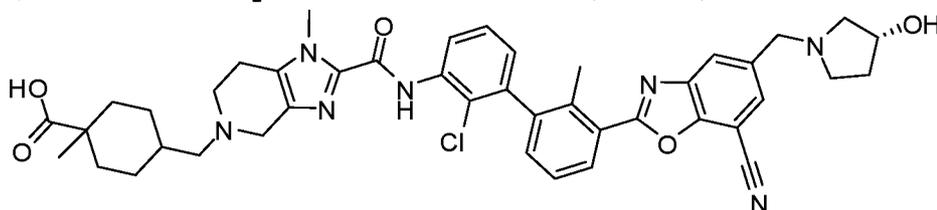
Стадия 2: (R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-

с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота
 К раствору (R)-N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид (Пример 261, Стадия 1: 10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4-формил-1-метилциклогексанкарбоновую кислоту (13,6 мг, 0,080 ммоль) и DIEA (0,008 мл, 0,048 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли MeCN/водой, и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры) в виде соли ТФК.

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) $t_r=1,98$ минут, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{47}ClN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z=776,3; найдено 776,3.

Пример 269

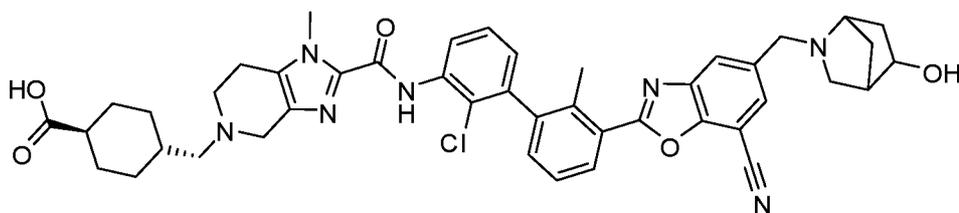
(R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (пик 2)



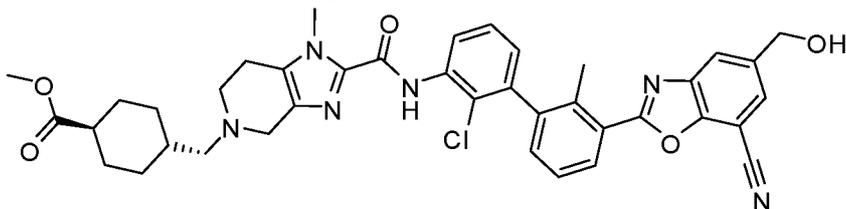
Данное соединение получали с использованием тех же процедур, как описано для Примера 268. С помощью препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), собирали вещество в соответствии со вторым желаемым пиком, получая желаемый продукт в виде соли ТФК. **Пик 2:** время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФК) $t_r=2,00$ минут, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{47}ClN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z=776,3; найдено 776,3.

Пример 270

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексанкарбоновая кислота

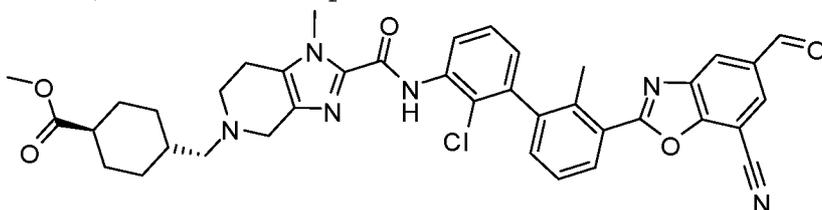


Стадия 1: транс-метил 4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидрокси-метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоксилат



К раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидрокси-метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Пример 92, Стадия 2: 200,0 мг, 0,306 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 0,383 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 часов, затем упаривали досуха. К раствору вышеуказанного остатка в ДХМ (5 мл) добавляли метил транс-4-формилциклогексан-1-карбоксилат (104 мг, 0,612 ммоль) и DIEA (0,160 мл, 0,919 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 60 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (195 мг, 0,919 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционной раствор разбавляли ДХМ, затем промывали водным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% MeOH в ДХМ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для C₃₉H₄₀ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z=707,3; найдено: 707,3.

Стадия 2: транс-метил 4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоксилат



К перемешиваемому раствору транс-метил 4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидрокси-метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоксилата (175 мг, 0,247 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (208 мг, 2,474 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (126 мг, 0,297 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Реакционный раствор разбавляли ДХМ, затем промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% MeOH в ДХМ с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{ClN}_6\text{O}_5$ (M+H)⁺: m/z=705,2; найдено: 705,2.

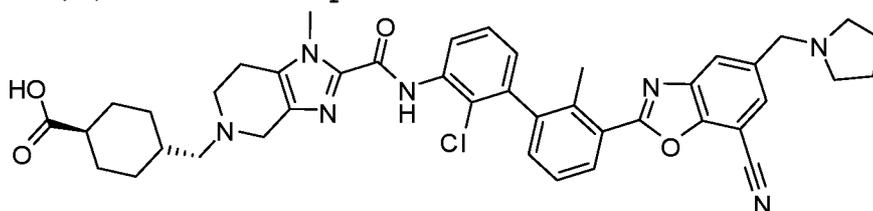
Стадия 3: транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоновая кислота

К раствору транс-метил 4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексанкарбоксилату (20 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl соль 2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ола (8,5 мг, 0,057 ммоль) и DIEA (0,015 мл, 0,085 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (18,0 мг, 0,085 ммоль). Реакционную смесь продолжали перемешивать при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали при пониженном давлении. К раствору вышеприведенного остатка в ТГФ (2мл) добавляли гидроксид лития (6,2 мг, 0,26 ммоль) и несколько капель воды. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение двух дней. Реакционную смесь разбавляли MeCN/водой и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФК) с получением желаемого продукта в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{ClN}_7\text{O}_5$ (M+H)⁺: m/z=788,3; найдено 788,3.

Пример 271

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-

метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил) метил) циклогексанкарбоновая кислота



Данное соединение получали, используя способы, аналогичные описанным для Примера 270 с пирролидином, замещающим 2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ол на Стадии 3. Реакционную смесь упаривали, затем разбавляли в MeCN/воде, фильтровали, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH =2, ацетонитрил/вода+ТФК), получая желаемый продукт в виде соли ТФК. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{45}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z=746,3; найдено 746,3.

Пример А. Анализ связывания с использованием гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) PD-1/PD-L1.

Анализы проводили на стандартном черном 384-луночном полистирольном планшете с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в ДМСО, а затем добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 1%. Анализы проводили при 25°C в PBS буфере (pH 7,4) с 0,05% Tween-20 и 0,1% BSA. Рекомбинантный человеческий белок PD-L1 (19-238) с His-меткой на С-конце был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекомбинантный человеческий белок PD-1 (25-167) с Fc-меткой на С-конце также был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в буфере для анализа и 10 мкл добавляли в лунку планшета. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с ингибиторами в течение 40 минут. За инкубацией следовало добавление 10 мкл буфера для детекции HTRF, дополненного меченым криптоатом европия анти-человеческим IgG (PerkinElmer-AD0212), специфичным для Fc и анти-His-антителом, конъюгированным с SureLight®-аллофикоцианином (APC, PerkinElmer-AD0059H). После центрифугирования планшет инкубировали при 25 °C в течение 60 минут перед считыванием на планшетном ридере PHERAstar FS (отношение 665 нм/620 нм). Конечные концентрации в анализе составляли - 3 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ меченого европием анти-человеческого IgG и 20 нМ анти-His-аллофикоцианина. Определение IC₅₀ проводили путем подбора кривой процентной контрольной активности по сравнению с логарифмом

концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Соединения в соответствии с данным изобретением, приведенные в качестве примеров в Примерах 1-9, показали значения IC_{50} в следующих диапазонах: + = $IC_{50} \leq 10$ нМ; ++ = 10 нМ $< IC_{50} \leq 100$ нМ; +++ = 100 нМ $< IC_{50} \leq 1000$ нМ

Данные, полученные для примеров соединений с использованием анализа связывания с использованием гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) PD-1/PD-L1, описанного в примере А, представлены в таблице 1А.

Таблица 1А

| Пример | PD-1/PD-L1 HTRF IC_{50} (нМ) |
|--------|-----------------------------------|
| 1 | + |
| 2 | + |
| 3 | + |
| 4 | + |
| 5 | + |
| 6 | + |
| 7 | + |
| 8 | + |
| 9 | + |
| 10 | + |
| 11 | + |
| 12 | + |
| 13 | + |
| 14 | + |
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | + |
| 18 | + |
| 19 | + |
| 20 | + |
| 21 | + |
| 22 | + |
| 23 | + |
| 24 | + |
| 25 | + |
| 26 | + |
| 27 | + |
| 28 | + |
| 29 | + |
| 30 | + |
| 31 | + |
| 32 | + |
| 33 | + |
| 34 | + |
| 35 | + |

| | |
|----|----|
| 36 | + |
| 37 | + |
| 38 | + |
| 39 | + |
| 40 | ++ |
| 41 | + |
| 42 | + |
| 43 | + |
| 44 | + |
| 45 | + |
| 46 | + |
| 47 | + |
| 48 | + |
| 49 | + |
| 50 | + |
| 51 | + |
| 52 | + |
| 53 | + |
| 54 | + |
| 55 | + |
| 56 | + |
| 57 | + |
| 58 | + |
| 59 | + |
| 60 | + |
| 61 | + |
| 62 | + |
| 63 | + |
| 64 | + |
| 65 | + |
| 66 | + |
| 67 | + |
| 68 | + |
| 69 | + |
| 70 | + |
| 71 | + |
| 72 | + |
| 73 | + |
| 74 | + |
| 75 | + |
| 76 | + |
| 77 | + |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | + |
| 81 | + |
| 82 | + |
| 83 | + |
| 84 | + |
| 85 | + |
| 86 | + |

| | |
|-----|---|
| 87 | + |
| 88 | + |
| 89 | + |
| 90 | + |
| 91 | + |
| 92 | + |
| 93 | + |
| 94 | + |
| 95 | + |
| 96 | + |
| 97 | + |
| 98 | + |
| 99 | + |
| 100 | + |
| 101 | + |
| 102 | + |
| 103 | + |
| 104 | + |
| 105 | + |
| 106 | + |
| 107 | + |
| 108 | + |
| 109 | + |
| 110 | + |
| 111 | + |
| 112 | + |
| 113 | + |
| 114 | + |
| 115 | + |
| 116 | + |
| 117 | + |
| 118 | + |
| 119 | + |
| 120 | + |
| 121 | + |
| 122 | + |
| 123 | + |
| 124 | + |
| 125 | + |
| 126 | + |
| 127 | + |
| 128 | + |
| 129 | + |
| 130 | + |
| 131 | + |
| 132 | + |
| 133 | + |
| 134 | + |
| 135 | + |
| 136 | + |
| 137 | + |

| | |
|-----|----|
| 138 | + |
| 139 | + |
| 140 | + |
| 141 | + |
| 142 | + |
| 143 | + |
| 144 | + |
| 145 | + |
| 146 | + |
| 147 | + |
| 148 | + |
| 149 | ++ |
| 150 | ++ |
| 151 | + |
| 152 | + |
| 153 | + |
| 154 | + |
| 155 | + |
| 156 | + |
| 157 | + |
| 158 | + |
| 159 | + |
| 160 | + |
| 161 | + |
| 162 | + |
| 163 | + |
| 164 | + |
| 165 | + |
| 166 | + |
| 167 | + |
| 168 | + |
| 169 | + |
| 170 | + |
| 171 | + |
| 172 | + |
| 173 | + |
| 174 | + |
| 175 | + |
| 176 | + |
| 177 | + |
| 178 | + |
| 179 | + |
| 180 | + |
| 181 | + |
| 182 | + |
| 183 | + |
| 184 | + |
| 185 | + |
| 186 | + |
| 187 | + |
| 188 | + |

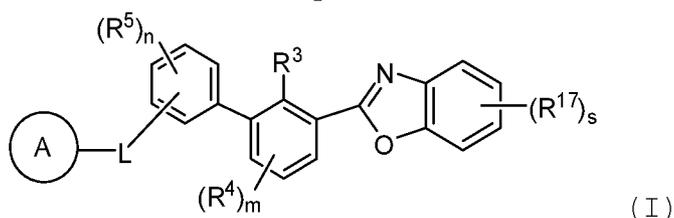
| | |
|-----|---|
| 189 | + |
| 190 | + |
| 191 | + |
| 192 | + |
| 193 | + |
| 194 | + |
| 195 | + |
| 196 | + |
| 197 | + |
| 198 | + |
| 199 | + |
| 200 | + |
| 201 | + |
| 202 | + |
| 203 | + |
| 204 | + |
| 205 | + |
| 206 | + |
| 207 | + |
| 208 | + |
| 209 | + |
| 210 | + |
| 211 | + |
| 212 | + |
| 213 | + |
| 214 | + |
| 215 | + |
| 216 | + |
| 217 | + |
| 218 | + |
| 219 | + |
| 220 | + |
| 221 | + |
| 222 | + |
| 223 | + |
| 224 | + |
| 225 | + |
| 226 | + |
| 227 | + |
| 228 | + |
| 229 | + |
| 230 | + |
| 231 | + |
| 232 | + |
| 233 | + |
| 234 | + |
| 235 | + |
| 236 | + |
| 237 | + |
| 238 | + |
| 239 | + |

| | |
|-----|---|
| 240 | + |
| 241 | + |
| 242 | + |
| 243 | + |
| 244 | + |
| 245 | + |
| 246 | + |
| 247 | + |
| 248 | + |
| 249 | + |
| 250 | + |
| 251 | + |
| 252 | + |
| 253 | + |
| 254 | + |
| 255 | + |
| 256 | + |
| 257 | + |
| 258 | + |
| 259 | + |
| 260 | + |
| 261 | + |
| 262 | + |
| 263 | + |
| 264 | + |
| 265 | + |
| 266 | + |
| 267 | + |
| 268 | + |
| 269 | + |
| 270 | + |
| 271 | + |

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из предшествующего описания. Подразумевается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включенная, без ограничений, все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данном документе, включены в данным документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил или C₃₋₁₄ циклоалкил, причем каждый 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из В, Р, N, О и S, при этом атом Р, N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и при этом кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 R⁶ заместителями;

L представляет собой связь, -C(O)NR¹³-, -NR¹³C(O)-, -C(=S)NR¹³-, -NR¹³C(=S)-, -C(=NR¹³)NR¹³-, -NR¹³C(=NR¹³)-, -C(=NOR¹³)NR¹³-, -NR¹³C(=NOR¹³)-, -C(=NCN)NR¹³-, -NR¹³C(=NCN)-, O-, (CR¹⁴R¹⁵)_q-, -(CR¹⁴R¹⁵)_qO-, -O(CR¹⁴R¹⁵)_q-, -NR¹³-, -(CR¹⁴R¹⁵)_qNR¹³-, NR¹³-(CR¹⁴R¹⁵)_q-, -CH=CH-, -C≡C-, -SO₂NR¹³-, -NR¹³SO₂-, NR¹³SO₂NR¹³-, -NR¹³C(O)O-, -OC(O)NR¹³- или -NR¹³C(O)NR¹³-;

R³ представляет собой метил, галоген, CN или C₁₋₄ галогеналкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C₁₋₄ алкил)₂;

R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C₁₋₄ алкил)₂;

каждый R⁶ и R¹⁷ независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-14-членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(O)NR^aS(O)₂R^a,

$\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=NR}^a)\text{R}^a$,
 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^a)\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=NOH})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=NOH})\text{NR}^a$,
 $\text{C}(\text{=NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$,
 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$ и
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, причем C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил,
 C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный
 гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-
 , (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный
 гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} каждый необязательно замещен
 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или два R^6 заместителя, присоединенные к тому же кольцевому
 атому углерода, взятому вместе с кольцевым атомом углерода, к
 которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или
 спиро 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых
 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f
 заместителями;

каждый R^{13} независимо представляет собой H , C_{1-6} галогеналкил
 или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным
 из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4}
 галогеналкокси, CN , галогена, OH , $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$
 алкила) $_2$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из H , галогена, CN , OH , $-\text{COOH}$,
 C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{1-4}
 C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-
 членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом
 каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4}
 галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и
 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} необязательно замещен 1,
 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или R^{14} и R^{15} , взятые вместе с атомом углерода, к которому
 они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил,
 или 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из
 которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^q
 заместителями;

каждый R^a независимо выбран из H , CN , C_{1-6} алкила, C_{1-4}
 галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14}
 циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного
 гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4}
 алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членного

гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, при этом каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, C₆₋₁₀ арила, 5-10 членного гетероарила, C₃₋₁₄ циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-14-членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, C(O)NR^eS(O)₂R^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(=NR^e)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, S(O)₂NR^eC(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), -B(OH)₂, -B(OR^e)₂ и S(O)₂NR^eR^e, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, при этом каждый C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH,

NH_2 , NO_2 , NHOR^c , OR^c , SR^c , C(O)R^c , $\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$, C(O)OR^c ,
 $\text{C(O)NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^c$, OC(O)R^c , $\text{OC(O)NR}^c\text{R}^c$, C(=NOH)R^c , C(=NOH)NR^c ,
 $\text{C(=NCN)NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(=NCN)NR}^c\text{R}^c$, $\text{C(=NR}^c\text{)NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(=NR}^c\text{)NR}^c\text{R}^c$, NHR^c ,
 NR^cR^c , $\text{NR}^c\text{C(O)R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(=NR}^c\text{)R}^c$, $\text{NR}^c\text{C(O)OR}^c$, $\text{NR}^c\text{C(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S(O)R}^c$,
 $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$, S(O)R^c , $\text{S(O)NR}^c\text{R}^c$, $\text{S(O)}_2\text{R}^c$,
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{C(O)R}^c$, $-\text{P(O)R}^c\text{R}^c$, $-\text{P(O)(OR}^c\text{)(OR}^c\text{)}$, $-\text{B(OH)}_2$, $-\text{B(OR}^c\text{)}_2$ и
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^c$; при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6}
галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10}
циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный
гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-
, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный
гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b дополнительно необязательно
замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-4}
галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10}
циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного
гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4}
алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного
гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6}
алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный
гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-,
 C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-
и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c необязательно
замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4}
галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10}
циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного
гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4}
алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного
гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN , NHOR^g , OR^g , SR^g ,
 C(O)R^g , $\text{C(O)NR}^g\text{R}^g$, C(O)OR^g , $\text{C(O)NR}^g\text{S(O)}_2\text{R}^g$, OC(O)R^g , $\text{OC(O)NR}^g\text{R}^g$,
 NHR^g , NR^gR^g , $\text{NR}^g\text{C(O)R}^g$, $\text{NR}^g\text{C(=NR}^g\text{)R}^g$, $\text{NR}^g\text{C(O)NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C(O)OR}^g$,
 $\text{C(=NR}^g\text{)NR}^g\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{C(=NR}^g\text{)NR}^g\text{R}^g$, S(O)R^g , $\text{S(O)NR}^g\text{R}^g$, $\text{S(O)}_2\text{R}^g$,
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{C(O)R}^g$, $\text{NR}^g\text{S(O)}_2\text{R}^g$, $\text{NR}^g\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^g$, $-\text{P(O)R}^g\text{R}^g$,
 $-\text{P(O)(OR}^g\text{)(OR}^g\text{)}$, $-\text{B(OH)}_2$, $-\text{B(OR}^g\text{)}_2$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^g\text{R}^g$; причем каждый C_{1-4}
алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10}
циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный
гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-
, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный
гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4

или 5 независимо выбранными R^n заместителями;

каждый R^n представляет собой заместитель, независимо выбранный из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^\circ$, OR° , SR° , $C(O)R^\circ$, $C(O)NR^\circ R^\circ$, $C(O)OR^\circ$, $C(O)NR^\circ S(O)_2R^\circ$, $OC(O)R^\circ$, $OC(O)NR^\circ R^\circ$, NHR° , $NR^\circ R^\circ$, $NR^\circ C(O)R^\circ$, $NR^\circ C(=NR^\circ)R^\circ$, $NR^\circ C(O)NR^\circ R^\circ$, $NR^\circ C(O)OR^\circ$, $C(=NR^\circ)NR^\circ R^\circ$, $NR^\circ C(=NR^\circ)NR^\circ R^\circ$, $S(O)R^\circ$, $S(O)NR^\circ R^\circ$, $S(O)_2R^\circ$, $S(O)_2NR^\circ C(O)R^\circ$, $NR^\circ S(O)_2R^\circ$, $NR^\circ S(O)_2NR^\circ R^\circ$, $-P(O)R^\circ R^\circ$, $-P(O)(OR^\circ)(OR^\circ)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^\circ)_2$ и $S(O)_2NR^\circ R^\circ$, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^q необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^p заместителями;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^f$, OR^f , SR^f , $C(O)R^f$, $C(O)NR^f R^f$, $C(O)OR^f$, $C(O)NR^f S(O)_2R^f$, $OC(O)R^f$, $OC(O)NR^f R^f$, NHR^f , $NR^f R^f$, $NR^f C(O)R^f$, $NR^f C(=NR^f)R^f$, $NR^f C(O)NR^f R^f$, $NR^f C(O)OR^f$, $C(=NR^f)NR^f R^f$, $NR^f C(=NR^f)NR^f R^f$, $NR^f C(=NOH)NR^f R^f$, $NR^f C(=NCN)NR^f R^f$, $S(O)R^f$, $S(O)NR^f R^f$, $S(O)_2R^f$, $S(O)_2NR^f C(O)R^f$, $NR^f S(O)_2R^f$, $NR^f S(O)_2NR^f R^f$, $-P(O)R^f R^f$, $-P(O)(OR^f)(OR^f)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^f)_2$ и

$S(O)_2NR^rR^r$, причем C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^j заместителями;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два R^c заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^e заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^g заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^i заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями, или 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два R^k заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями, или 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два R^o заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^f заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^i , R^k , R^o или R^f независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7

членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH , CN , $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями независимо выбранными из галогена, OH , CN , $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

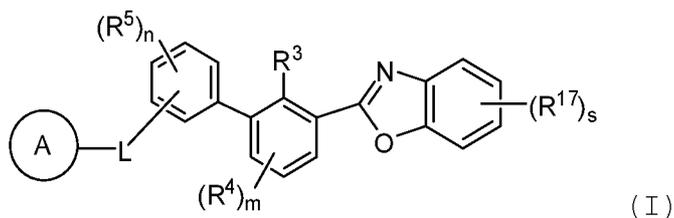
нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;

2. Соединение по п. 1, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, причем каждый 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из В, Р, N, О и S, причем атом Р, N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 R^6 заместителями;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, -

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-\text{NR}^{13}-$, $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}-(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}-$ или $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкил или $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$;

каждый R^6 и R^{17} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NHOR^a , $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, NHR^a , NR^aR^a , $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^a$, $\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^a$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^a)(\text{OR}^a)$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^a)_2$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или два R^6 заместителя, присоединенные к тому же кольцевому атому углерода, взятому вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NHC}_{1-4}$ алкила и $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкила})_2$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или R^{14} и R^{15} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, или 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6}

галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ и S(O)₂NR^gR^g; причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^n заместителями;

каждый R^n представляет собой заместитель, независимо выбранный из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ и S(O)₂NR^oR^o, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-,

C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкил-, (5-10 членный гетероарил) $-C_{1-4}$ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил) $-C_{1-4}$ алкил- R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^p заместителями;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкила, (5-10 членного гетероарил) $-C_{1-4}$ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил) $-C_{1-4}$ алкила, галогена, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r, -P(O)R^rR^r, -P(O)(OR^r)(OR^r), -B(OH)₂, -B(OR^r)₂ и S(O)₂NR^rR^r, причем C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкил-, (5-10 членный гетероарил) $-C_{1-4}$ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил) $-C_{1-4}$ алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкила, (5-10 членного гетероарил) $-C_{1-4}$ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил) $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, -P(O)RⁱRⁱ, -P(O)(ORⁱ)(ORⁱ), -B(OH)₂, -B(ORⁱ)₂ и S(O)₂NRⁱRⁱ, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил) $-C_{1-4}$ алкил-, (4-10 членный гетероциклоалкил) $-C_{1-4}$ алкил- R^h дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^j заместителями;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила,

5- или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два R^c заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^e заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^g заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^i заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями, или 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два R^k заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями, или 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два R^o заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-,

8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два R^f заместителя, вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5- или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алки)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

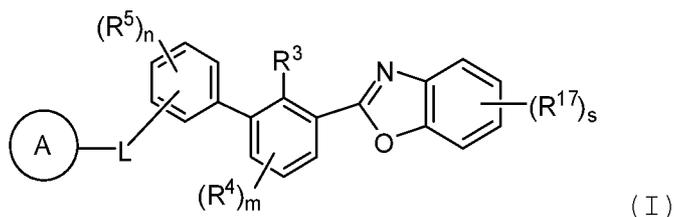
нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;

3. Соединение по п. 1 или 2, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его

стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, причем каждый 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 R^6 заместителями;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

каждый R^6 и R^{17} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или два R^6 заместителя, присоединенные к тому же кольцевому атому углерода, взятому вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

или R^{14} и R^{15} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, или 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 ,

NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₆₋₁₀ арил, 5-14-членный гетероарил, C₃₋₁₄ циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₄ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, и (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, причем C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c и S(O)₂NR^cR^c; при этом каждый C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^b дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀

циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g и S(O)₂NR^gR^g; причем C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными Rⁿ заместителями;

каждый Rⁿ представляет собой заместитель, независимо выбранный из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o и S(O)₂NR^oR^o, причем каждый C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- Rⁿ необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^g независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₄

галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^p заместителями;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^f$, OR^f , SR^f , $C(O)R^f$, $C(O)NR^fR^f$, $C(O)OR^f$, $OC(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, NHR^f , NR^fR^f , $NR^fC(O)R^f$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $NR^fC(O)OR^f$, $C(=NR^f)NR^fR^f$, $NR^fC(=NR^f)NR^fR^f$, $NR^fC(=NOH)NR^fR^f$, $NR^fC(=NCN)NR^fR^f$, $S(O)R^f$, $S(O)NR^fR^f$, $S(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2R^f$, $NR^fS(O)_2NR^fR^f$ и $S(O)_2NR^fR^f$, причем C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^j заместителями;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5- или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную

1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^i , R^k , R^o или R^f независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5- или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^f каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алки)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

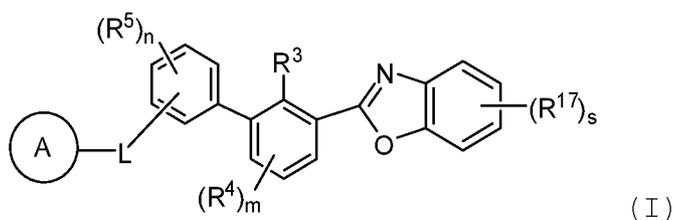
нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;

4. Соединение по любому из пп. 1-3, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-14} циклоалкил, причем каждый 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^6 заместителями;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{13}-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

каждый R^6 и R^{17} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6}

алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, -COOH, NH_2 , - NHC_{1-4} алкила и - $N(C_{1-4}$ алкила) $_2$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, - NHC_{1-4} алкила, - $N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или R^{14} и R^{15} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, или 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^q заместителями;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$,

NHR^e , NR^eR^e , $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-14} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN , OH , NH_2 , NO_2 , NHR^c , OR^c , SR^c , $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^c$, $\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NR}^c)\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(=\text{NCN})\text{NR}^c\text{R}^c$, NHR^c , NR^cR^c , $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$; при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного

гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$ и $S(O)_2NR^iR^i$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^h дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^j заместителями;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5- или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$,

$\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$, $\text{C}(\text{=NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{C}(\text{=NR}^k)\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$, $\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ и $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^i и R^k независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i или R^k необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алки) $_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, OH, CN, $-\text{COOH}$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

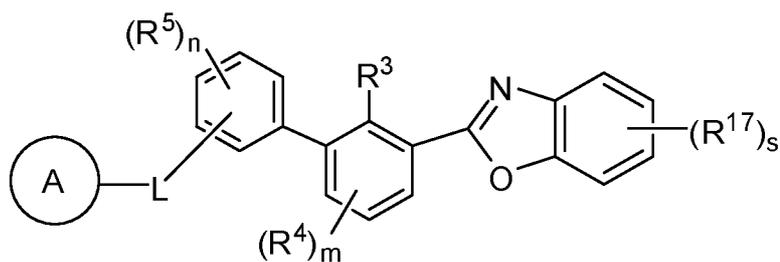
нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;

5. Соединение по любому из пп. 1-4, имеющее Формулу (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его

стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-10} циклоалкил, причем каждый 5-10-членный гетероарил и 4-11-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 R^6 заместителями;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, O, $-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-NR^{13}-$, $-NR^{13}-(CR^{14}R^{15})_q-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(O)O-$ или $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$;

R^3 представляет собой метил, галоген, CN или C_{1-4} галогеналкил;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$;

каждый R^6 и R^{17} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-14-членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a , NR^aR^a , $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ и $S(O)_2NR^aR^a$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 и R^{17} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R^b заместителями;

или два R^6 заместителя, присоединенные к тому же кольцевому атому углерода, взятому вместе с кольцевым атомом углерода, к

которому они присоединены, образуют спиро C_{3-6} циклоалкил или спиро 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4} \text{ алкила})_2$;

каждый R^{14} и R^{15} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, при этом каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{14} или R^{15} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

или R^{14} и R^{15} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, или 3-, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^g заместителями;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил $-C_{1-4}$ алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e , NR^eR^e , $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$,

$S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ и $S(O)_2NR^eR^e$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , NO_2 , $NHOR^c$, OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c , NR^cR^c , $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$; при этом каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6}

алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, и S(O)₂NR^gR^g; причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 R^n заместителями;

каждый R^n представляет собой заместитель, независимо выбранный из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o и S(O)₂NR^oR^o, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-, и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^n необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил - C_{1-4} алкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10 членного

гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 R^p заместителями;

каждый R^p независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, галогена, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r и S(O)₂NR^rR^r, причем C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 R^q заместителями;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 R^h заместителями;

каждый R^h независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-6-членного гетероарила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкила, (5-6-членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-7 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, галогена, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ и S(O)₂NRⁱRⁱ, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-6-членный гетероарил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил -C₁₋₄ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, (4-7 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R^h дополнительно необязательно

замещен 1, 2 или 3 R^j заместителями;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ и $S(O)_2NR^kR^k$, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-6 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или две группы R^h , присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3

независимо выбранными R^h заместителями;

или любые два заместителя R^r вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^h заместителями;

каждый R^i , R^k , R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил R^i , R^k , R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6} алки)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил R^q необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из галогена, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый нижний индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; и

нижний индекс s представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4;

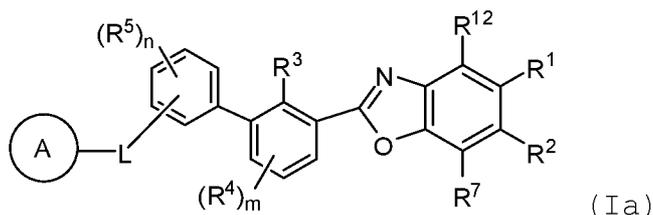
6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что:

любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что (1) в случае, если L представляет собой $-C(O)NH-$, кольцо A не представляет собой 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил; (2) в случае, если L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил; (3) в случае, если L представляет собой $-NH-$, кольцо A не представляет собой 1,7-нафтиридин-8-ил или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил; или (4) в случае, если L представляет собой $-C(O)NH-$, кольцо A не представляет собой 2-пиридил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, имеющее Формулу (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, а другой представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, причем C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси группы R^1 или R^2 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, $-COOH$, $-C(O)NH_2$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкила и $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, $-COOH$, NH_2 , $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, причем C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена или $-C(O)NH_2$;

каждый R^8 и R^9 независимо выбран из H, галогена, CN, OH, $-COOH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 или R^9 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

или R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членный циклоалкил, или 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^q заместителями;

или R⁸ и R¹⁰, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, имеющий от нуля до одного дополнительных гетероатомов в качестве членов кольца, выбранных из O, N или S, где 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, образованный R⁸ и R¹⁰, каждый необязательно замещен 1 или 2 R^q заместителями;

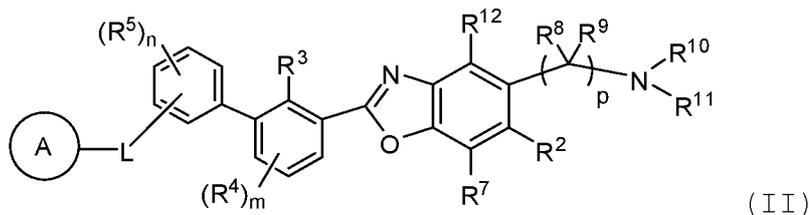
каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10 членного гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -C(O)NR^gR^g, -SO₂R^g и -SO₂NR^gR^g, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₄ алкил-, (5-10 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- R¹⁰ или R¹¹ необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

или R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членный гетероциклоалкил, где каждый 4-11 членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R^f заместителями;

R¹² представляет собой H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкил или -N(C₁₋₄ алкил)₂; и

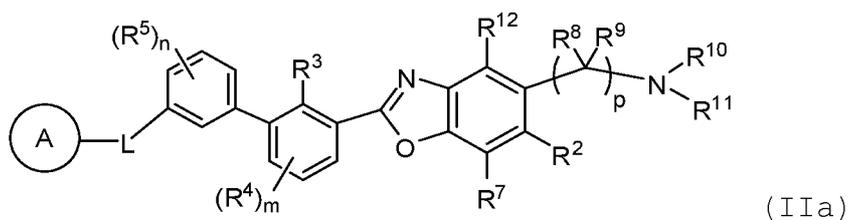
Нижний индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

9. Соединение по п. 8, имеющее Формулу (II):



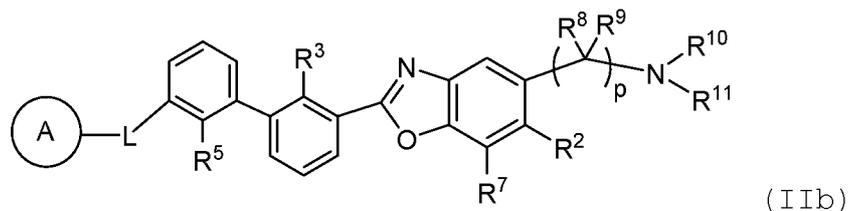
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

10. Соединение по п. 8 или 9, имеющее Формулу (IIa):



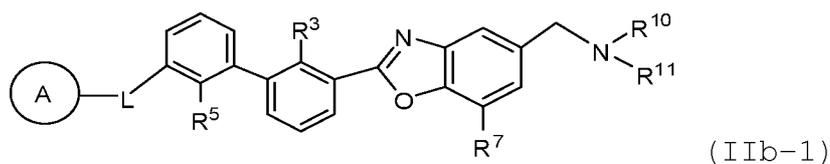
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

11. Соединение по любому из пп. 8-10, имеющее Формулу (IIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

12. Соединение по любому из пп. 8-11, имеющее Формулу (IIb-1):

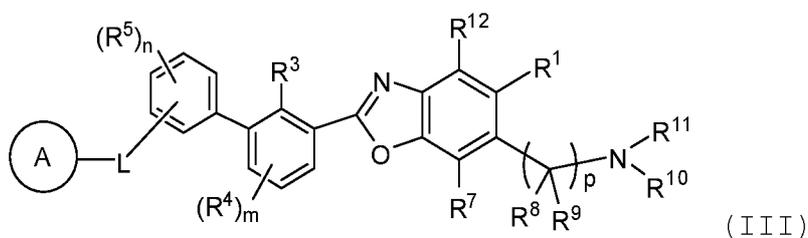


или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил или C_{6-10} арил, причем каждый 5-10-членный гетероарил и 4-11-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в качестве членов кольца каждый из которых необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R^6 заместителями; и

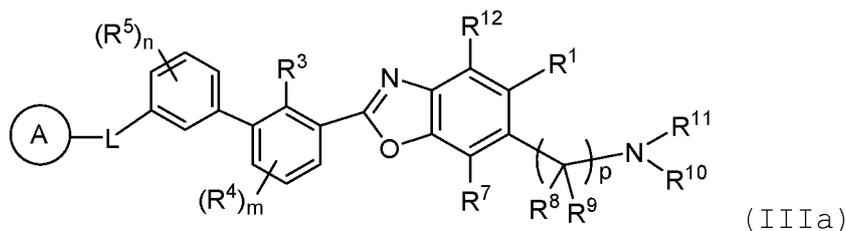
L представляет собой связь, $-C(O)NH-$, $-NH-$ или $-OCH_2-$, причем карбонильная группа в связи $-C(O)NH-$ или атом кислорода в связи $-OCH_2-$ присоединен к кольцу А.

13. Соединение по п. 8, имеющее Формулу (III):



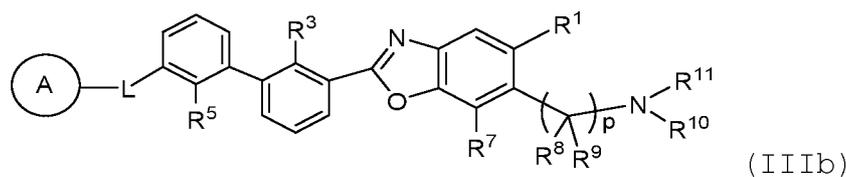
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

14. Соединение по п. 8 или 13, имеющее Формулу (IIIa):



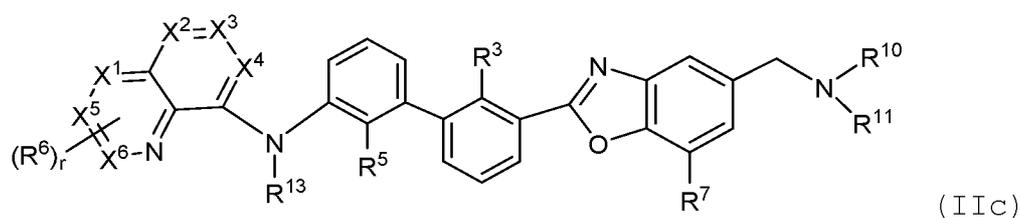
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

15. Соединение по любому из пп. 8, 13 и 14, имеющее Формулу (IIIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

16. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIc):



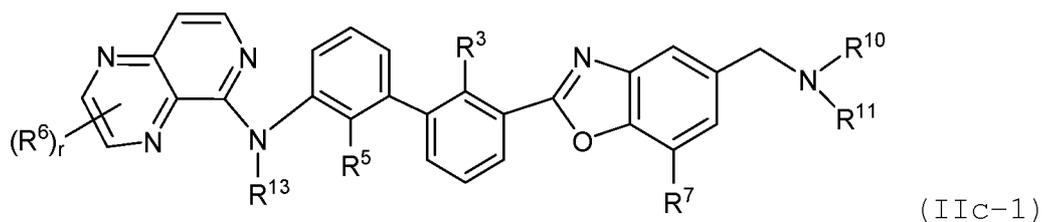
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 каждый независимо представляет собой N или CH, при условии, что X^1 , X^5 и X^6 одновременно не представляют собой N;

R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

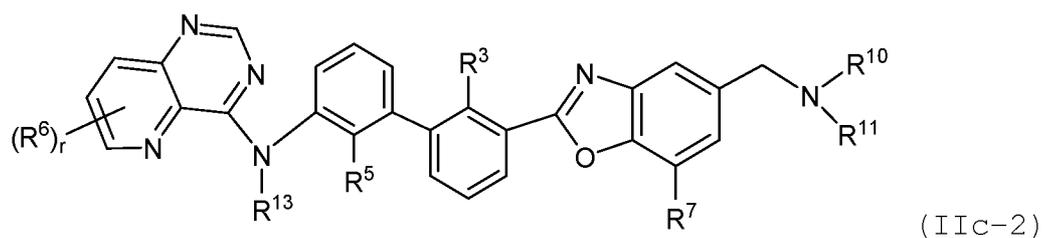
Нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

17. Соединение по любому из пп. 8-12 и 16, имеющее Формулу (IIc-1):



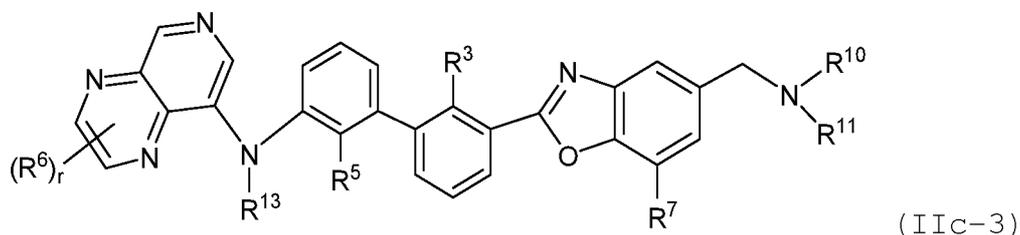
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

18. Соединение по любому из пп. 8-12 и 16, имеющее Формулу (IIc-2):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

19. Соединение по любому из пп. 8-12 и 16, имеющее Формулу (IIc-3):

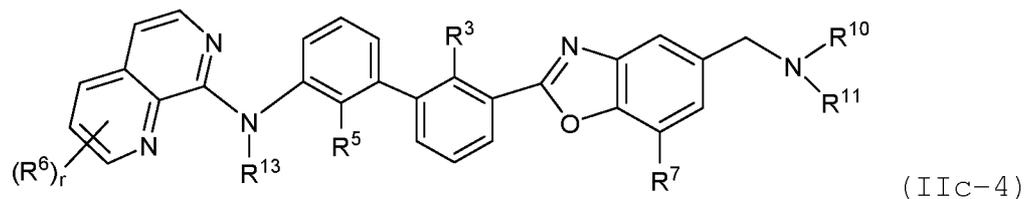


или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где

R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

Нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

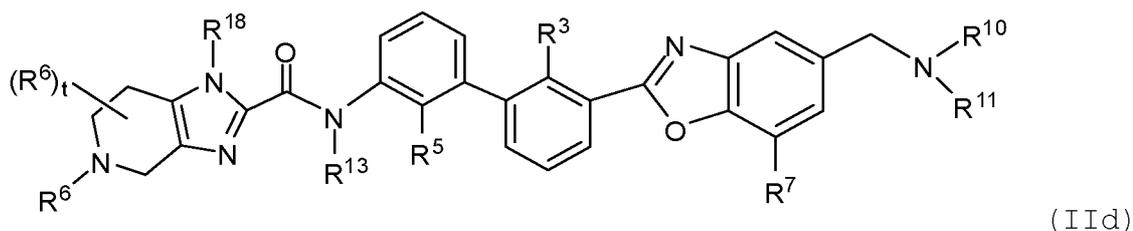
20. Соединение по любому из пп. 8-12 и 16, имеющее Формулу (IIc-4):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

21. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу

(IIId):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

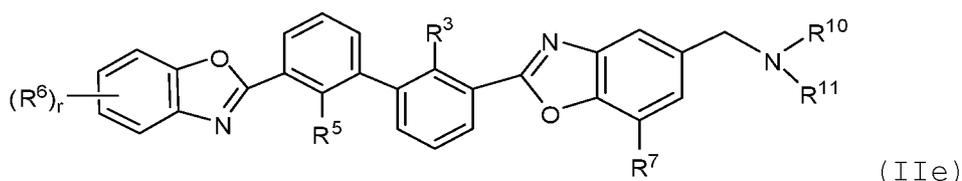
R^{13} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^{18} представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил-, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил-, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^{18} необязательно замещен 1, 2 или 3 R^b заместителями; и

Нижний индекс t представляет собой целое число 0, 1 или 2.

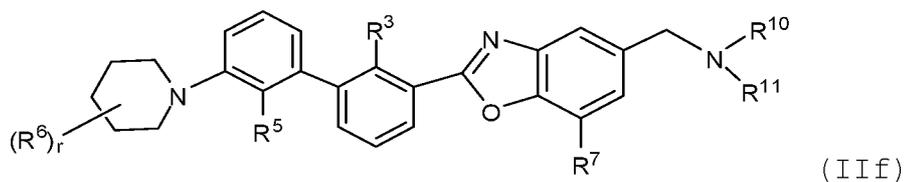
22. Соединение по любому из пп. 16-21 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой H.

23. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIe):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

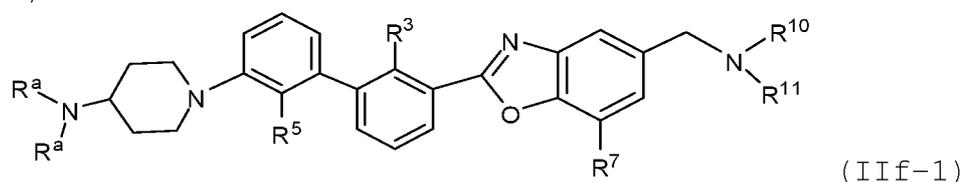
24. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIf):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его

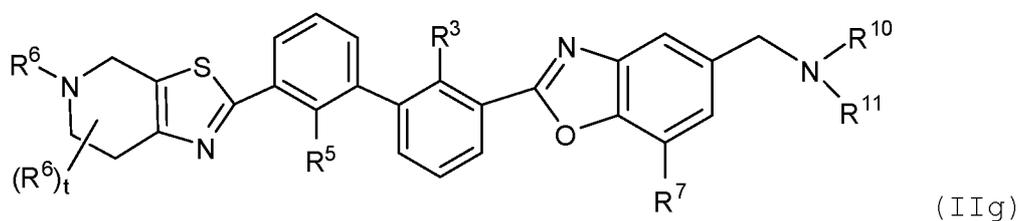
стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

25. Соединение по любому из пп. 8-12 и 24, имеющее Формулу (IIf-1):



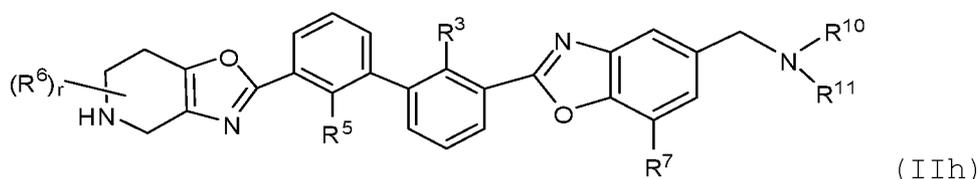
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

26. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIg):



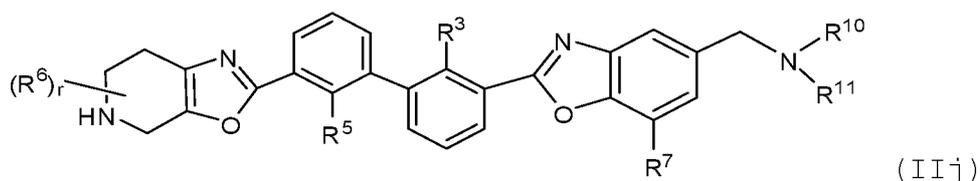
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер, причем нижний индекс t представляет собой целое число 0, 1 или 2.

27. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIh):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

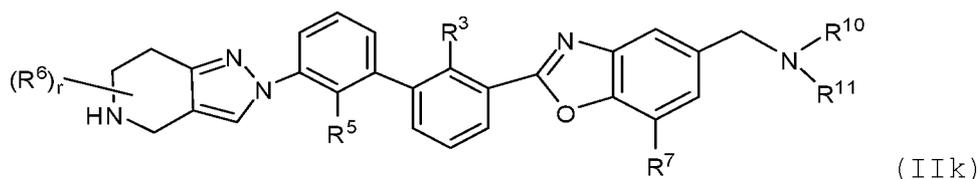
28. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIj):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

29. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу

(IIk):



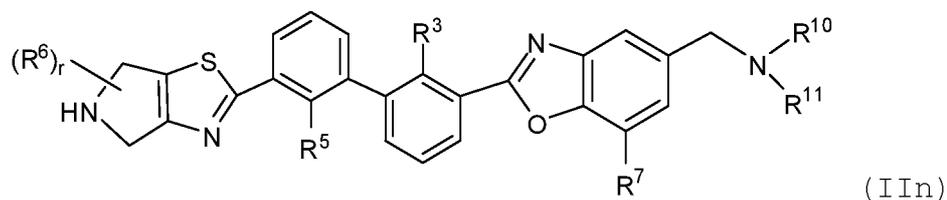
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

30. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIIm):



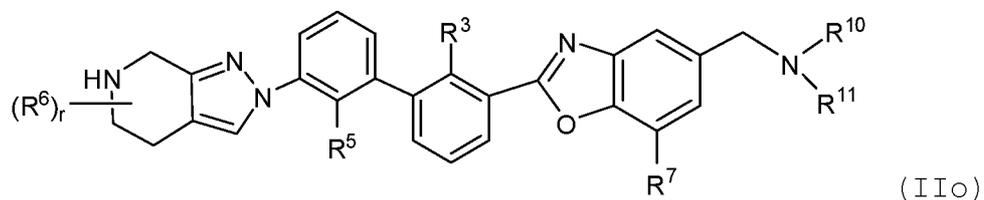
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

31. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIIn):



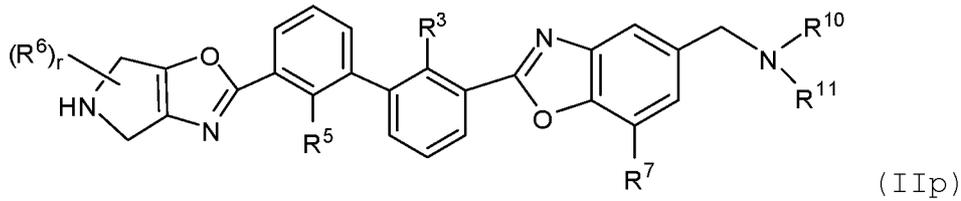
или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

32. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIIo):



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

33. Соединение по любому из пп. 8-12, имеющее Формулу (IIIp):

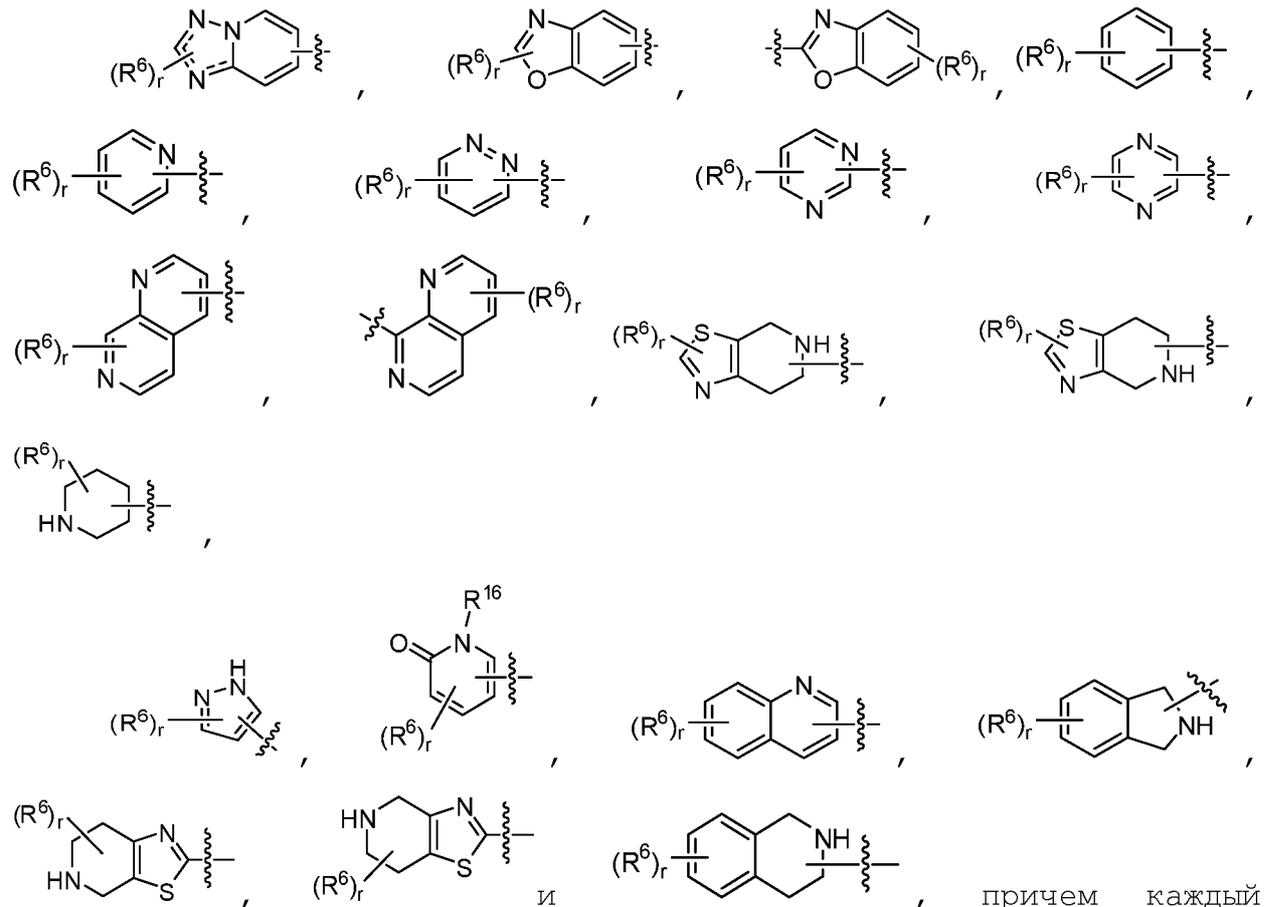


или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

34. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что L представляет собой $-C(O)NH-$.

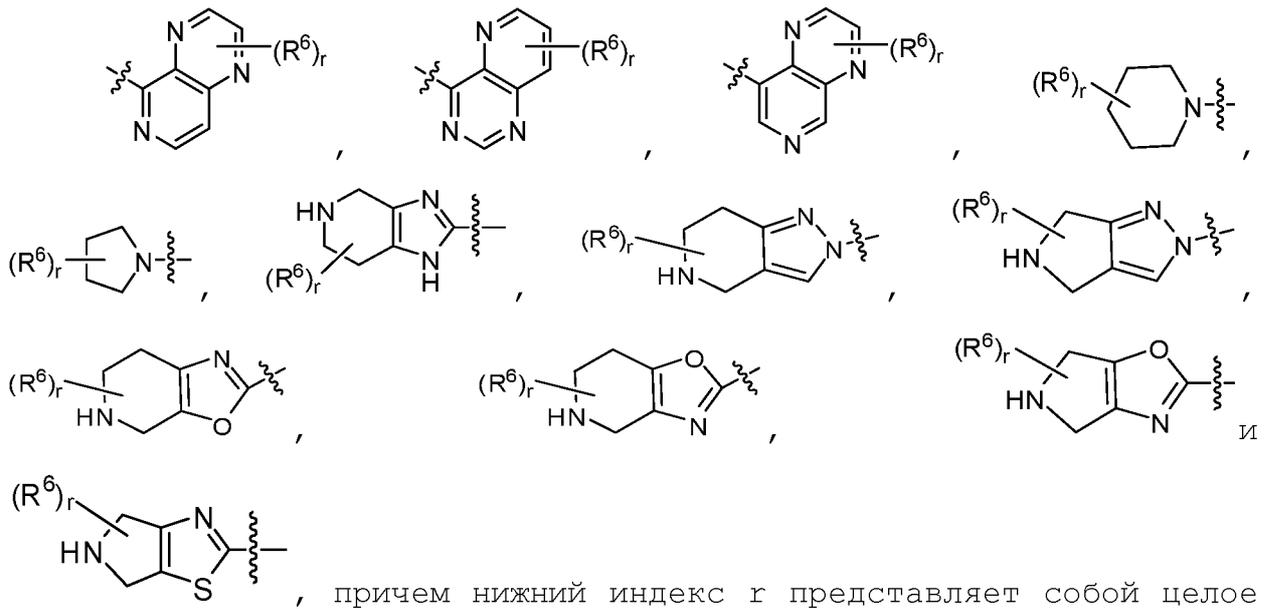
35. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что L представляет собой $-NH-$.

36. Соединение по любому из пп. 1-15 и 34-35, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что кольцо A выбрано из:

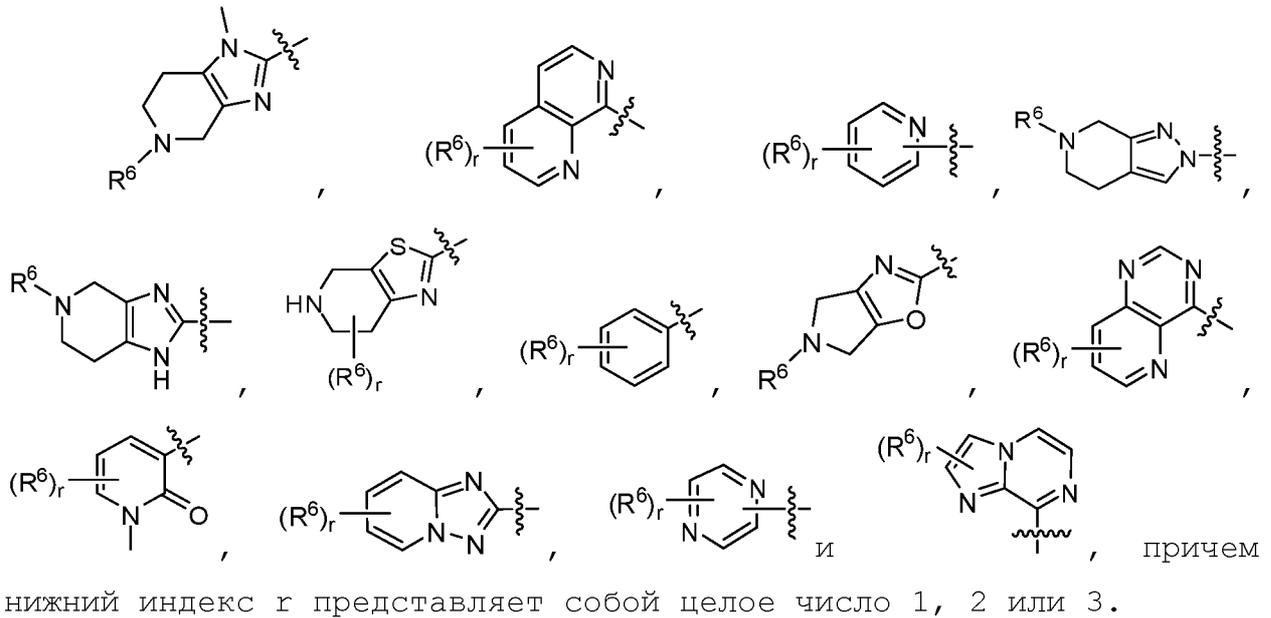


37. Соединение по любому из пп. 1-15 и 34-35, или его

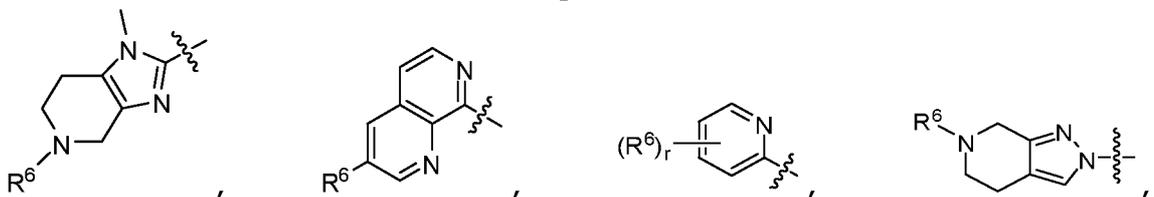
фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из:

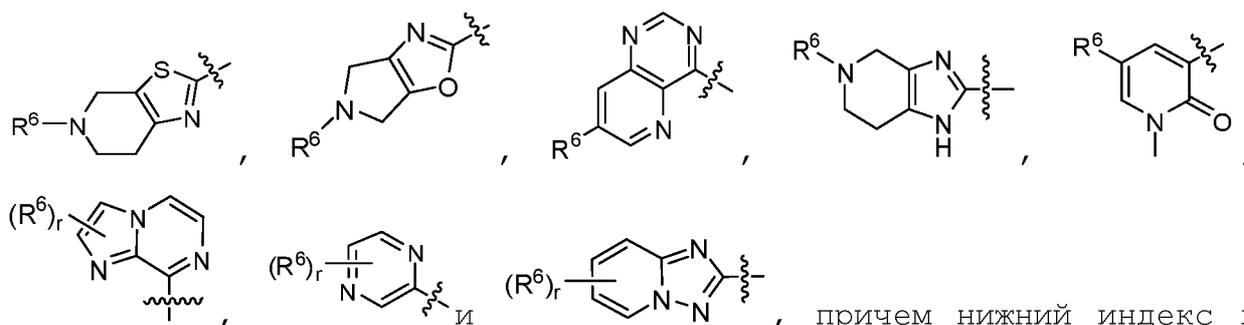


38. Соединение по любому из пп. 1-15 и 34-35, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из:



39. Соединение по любому из пп. 1-15, 34-35 и 38, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из:





, причем нижний индекс r представляет собой целое число 1, 2 или 3.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил, 2-гидроксиэтил, 1-(2-гидроксиэтил) азетидин-3-ил, пирролидин-2-ил, 3-(диметиламино) пропаноил, 1-метилпирролидин-2-карбонил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил) ацетил, 2-(изопропиламино) ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) ацетил, 2-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил) ацетил, 2-(азетидин-1-ил) ацетил, 2-(этил(метил)амино) ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил) ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил) ацетил, (S)-(1-метил-пирролидин-2-ил) метаноил, 2-(3-гидрокси-азетидин-1-ил) ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-азетидин-1-ил) ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-азетидин-1-ил) ацетил, 2-(3-гидрокси-3-метил-азетидин-1-ил) ацетил, 2-((R)-3-гидрокси-3-метил-азетидин-1-ил) ацетил, 2-((S)-3-гидрокси-3-метил-азетидин-1-ил) ацетил, 2-(азетидин-1-ил) ацетил, пирролидин-1-илметил, азетидин-1-илметил, 3-гидрокси-азетидин-1-ил) метил, (R)-3-гидрокси-азетидин-1-ил) метил, (S)-3-гидрокси-азетидин-1-ил) метил, 2-(3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил) метил, 2-((S)-3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил) метил, 2-((R)-3-гидрокси-3-метил-пирролидин-1-ил) метил, 1-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) этил, ((S)-2-гидрокси-пропил) амино) метил, ((R)-2-гидрокси-пропил) амино) метил, (-2-гидрокси-пропил) амино) метил, (2-гидрокси-этил) амино) метил, (3-карбоксо-пирролидин-1-ил) метил, (R)-(3-карбоксо-пирролидин-1-ил) метил, (S)-(3-карбоксо-пирролидин-1-ил) метил, (3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил, (R)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил, (S)-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил, (2-гидрокси-этиламино) метил, (2-гидрокси-2-метил-пропиламино) метил, 2-(диметиламино) этаноил, 2-(3-карбоксо-азетидин-1-ил) этаноил, (R)-2-(3-карбоксо-азетидин-1-ил) этаноил, (S)-2-(3-карбоксо-азетидин-1-ил) этаноил, 2-(2-карбоксо-пиперидин-1-ил) этаноил, (R)-2-(2-карбоксо-пиперидин-1-

ил) этаноил, (S)-2-(2-карбоксихиперидин-1-ил) этаноил, 2-(3-карбоксихиперолидин-1-ил) этаноил, (S)-2-(3-карбоксихиперолидин-1-ил) этаноил, (R)-2-(3-карбоксихиперолидин-1-ил) этаноил, (5-цианопиридин-3-ил) метокси, галоген или CN.

41. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой 2-(3-гидрохиперолидин-1-ил) этил, (R)-2-(3-гидрохиперолидин-1-ил) этил, (S)-2-(3-гидрохиперолидин-1-ил) этил, 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил, (S)-(1-гидрохиперобутан-2-иламино) метил, (S)-(1-гидрохиперобутан-2-иламино) метил, (1-гидрохиперобутан-2-иламино) метил, (S)-(1-гидрохиперопропан-2-иламино) метил, (R)-(1-гидрохиперопропан-2-иламино) метил, (1-гидрохиперопропан-2-иламино) метил, (метиламино) метил, (1-гидрокси-2-метилпропан-2-иламино) метил, (1-гидрохипероциклопропил) метиламино) метил, (4-карбоксихиперидин-1-ил) метил, (R)-(3-карбоксихиперолидин-1-ил) метил, (S)-(3-карбоксихиперолидин-1-ил) метил, (3-карбоксихиперолидин-1-ил) метил, 2-(изопропил (метил) амино) ацетил, 2-(этил (метил) амино) ацетил, 2-((циклопропилметил) (метил) амино) ацетил, 2-(4-этилпиперазин-1-ил) ацетил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил) ацетил, 2-((2-гидрохипероэтил) (метил) амино) ацетил, 2-((R)-1-гидрохиперопропан-2-ил) (метил) амино) ацетил, 2-((S)-1-гидрохиперопропан-2-ил) (метил) амино) ацетил, 2-((-1-гидрохиперопропан-2-ил) (метил) амино) ацетил, (4-боронофенил) метил, 2-(метил (метил) амино) ацетил, 2-(4-гидрохиперидин-1-ил) ацетил, 2-(5-метил-2,5-диазабицикло [2.2.1] гептан-2-ил) ацетил, (4-карбоксихипероциклогексил) метил, транс-(4-карбоксихипероциклогексил) метил, цис-(4-карбоксихипероциклогексил) метил, (3-карбоксихипероцикло [1.1.1] пентан-1-ил) метил, 3-карбоксихиперолидин-1-ил) метил, 4-карбоксихипероциклогептанил, 2-(4-карбоксихипероциклогексан-1-ил) этил, (4-карбоксихипероциклогексан-1-ил) метил, (4-карбоксихипероцикло [2.2.1] гептан-1-ил) метил или (4-карбоксихипероциклогексан-1-ил) метил.

42. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что L представляет собой связь, -CH₂-, -NH-, -CH=CH- или -C(O)NH-, причем карбонильная группа в связи -C(O)NH- присоединена к кольцу A.

43. Соединение по любому из пп. 1-10, 13, 14 и 34-42, или

его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что нижний индекс m представляет собой 0.

44. Соединение по любому из пп. 1-10, 13, 14, и 34-43, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что нижний индекс n равен 1 и R^5 представляет собой галоген или C_{1-4} алкил.

45. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что каждый R^3 и R^5 независимо представляют собой галоген, метил или CN.

46. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил, CN или Cl.

47. Соединение по любому из пп. 8-10, 13, 14 и 34-46, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^{12} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

48. Соединение по любому из пп. 8-47 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^7 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси, причем каждый C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси группы R^7 необязательно замещен CN.

49. Соединение по любому из пп. 8-47 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^7 представляет собой CN или галоген.

50. Соединение по любому из пп. 8-11 и 34-49, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^2 представляет собой цианометокси.

51. Соединение по любому из пп. 8, 13-15 и 34-50, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^1 представляет собой цианометокси.

52. Соединение по любому из пп. 8-11, 13-15 и 34-51, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что нижний индекс r равен 1.

53. Соединение по любому из пп. 8-11, 13-15 и 34-52, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что каждый R^8 и R^9 представляют собой H.

54. Соединение по любому из пп. 8-53 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^{10} представляет собой H или CH_3 .

55. Соединение по любому из пп. 8-54 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^{11} представляет собой 2-гидроксиэтил, 2-карбоксиэтил, [1-(гидроксиметил)циклопропил]метил, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метил или 2-(диметиламино)-2-оксоэтил.

56. Соединение по любому из пп. 8-54 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что R^{11} представляет собой 3-карбоксициклопентил, (R)-3-карбоксициклопентил, (S)-3-карбоксициклопентил, 2-карбоксициклопентил, (R)-2-карбоксициклопентил, (S)-2-карбоксициклопентил, 3-карбоксициклобутил, 4-(карбоксиметил)циклогексил, 4-карбоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил, 2-гидроксипропил или 1-гидрокси-2-пропил.

57. Соединение по любому из пп. 8-53 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой (2-гидроксиэтил)амино, (2-карбоксиэтил)амино, 2-карбокси-1-пиперидинил, 2-оксооксазолидин-3-ил, [1-(гидроксиметил)циклопропил]метиламино, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метиламино, 3-карбоксипирролидин-1-ил, (R)-3-карбоксипирролидин-1-ил, (S)-3-карбоксипирролидин-1-ил, (S)-2-карбоксипирролидин-1-ил, (R)-2-карбоксипирролидин-1-ил, 2-карбоксипирролидин-1-ил, (1-карбоксиэтил)амино, (R)-(1-карбоксиэтил)амино, (S)-(1-карбоксиэтил)амино, 3-метил-3-карбоксипирролидин-1-ил, 4-карбоксипиперидин-1-ил, 3-карбоксиазетидин-1-ил, (R)-3-карбоксиазетидин-1-ил, (S)-3-карбоксиазетидин-1-ил, (2-гидроксиэтил)(метил)амино, [2-(диметиламино)-2-оксоэтил]амино, (R)-3-метил-3-карбоксипирролидин-1-ил, (S)-3-метил-3-карбоксипирролидин-1-ил, (1-карбоксиэтил)амино, (4-карбоксициклогексил)амино, 3-(метиламинокарбонил)пирролидин-1-ил, (R)-3-(метиламинокарбонил)пирролидин-1-ил, (S)-3-(метиламинокарбонил)пирролидин-1-ил, 3-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)пирролидин-1-ил, (R)-3-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)пирролидин-1-ил, (S)-3-(2-гидроксиэтиламинокарбонил)пирролидин-1-ил, 2-(метилкарбониламино)этиламино, 3-(2-гидроксиэтилкарбониламино)пирролидин-1-ил, (R)-3-(2-гидроксиэтилкарбониламино)пирролидин-1-ил, (S)-3-(2-

гидроксиэтилкарбониламино) пирролидин-1-ил, (R)-3-гидрокси-
гидрокси-пирролидин-1-ил, (S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил или 3-гидрокси-
гидрокси-пирролидин-1-ил.

58. Соединение по любому из пп. 8-53 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой (2-гидроксиэтил)амино, (2-карбоксиэтил)амино, 2-карбокси-1-пиперидинил, 2-оксооксазолидин-3-ил, [1-(гидроксиметил)циклопропил]метиламино, [1-(гидроксиметил)циклобутил]метиламино, 3-карбокси-пирролидин-1-ил, (S)-2-карбокси-пирролидин-1-ил, (S)-3-метил-3-карбокси-пирролидин-1-ил, 4-карбокси-пиперидин-1-ил, 3-карбокси-азетидин-1-ил, (2-гидроксиэтил)(метил)амино или [2-(диметиламино)-2-оксоэтил]амино.

59. Соединение по любому из пп. 8-53 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что $-NR^{10}R^{11}$ представляет собой 5-карбокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 4-карбокси-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил, 6-карбокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил, 3-карбокси-3-метоксиметил-пирролидин-1-ил, (R)-3-карбокси-3-метоксиметил-пирролидин-1-ил, (S)-3-карбокси-3-метоксиметил-пирролидин-1-ил, 4-карбокси-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил, 3-метансульфамойл-пирролидин-1-ил, 5-карбокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, пирролидин-1-ил, (1R, 3S)-3-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1R, 3R)-3-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1S, 3S)-3-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1S, 3R)-3-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1R, 2R)-2-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1S, 2S)-2-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1R, 2S)-2-карбокси-циклопентан-1-иламино, (1S, 2R)-2-карбокси-циклопентан-1-иламино, транс-3-карбокси-циклобутан-1-иламино, цис-3-карбокси-циклобутан-1-иламино, транс-4-(карбоксиметил)циклогексан-1-иламино, цис-4-(карбоксиметил)циклогексан-1-иламино, 4-карбокси-бицикло[2.2.1]гептан-1-иламино, (R)-2-гидрокси-пропиламино, (S)-2-гидрокси-пропиламино, (R)-3-гидрокси-пропан-2-иламино или (S)-3-гидрокси-пропан-2-иламино.

60. Соединение по любому из пп. 1-15, 34, 35 и 40-59, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 2-пиридил,

необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R⁶ заместителями.

61. Соединение по п. 1, выбранное из:

(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)пиколинамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты;

3-((7-хлор-2-(3'-((3-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)пропановой кислоты;

(2S,2'S)-1,1'-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-(цианометокси)бензо[d]

оксазол-2,5-диил))бис(метилена)бис(пиперидин-2-карбоновой кислоты);

(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-2-карбоновой кислоты;

и

N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамидо);

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

62. Соединение по п. 1, выбранное из:

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(7-хлор-5-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-

ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо [4,3-b] пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо [4,3-b] пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(пиридо [3,2-d] пиримидин-4-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо [4,3-b] пиазин-5-иламино) бифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(пиридо [3,4-b] пиазин-8-иламино) бифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-3-((7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) пропановой кислоты;

(S)-3-(((7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) (метил) амино) пропановой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(3'-(3-(3-гидроксипирролидин-1-

ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-хлор-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) азетидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(3-((2-оксооксазолидин-3-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-

карбоновой кислоты;

(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-2-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-циклопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

3-((7-хлор-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-

имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) (метил) амино) пропановая кислота;

(R) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4-(метиламино) пиперидин-1-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(4-(циклопропиламино) пиперидин-1-ил) -2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(4-(1s, 3s)-3-гидроксициклобутиламино) пиперидин-1-ил) -2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(4-(1-(гидроксиметил) циклобутил) метиламино) пиперидин-1-ил) -2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(4-(1s, 3s)-3-гидроксициклобутиламино) пиперидин-1-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(4-(этил (2-гидроксиэтил) амино) пиперидин-1-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(4-(этил (1s, 3s)-3-гидроксициклобутил) амино) пиперидин-1-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(1, 5-диметил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(1, 5-диметил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2'-фтор-2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(1, 5-диметил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-

имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(1, 5-диметил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-2H-пиразоло [4, 3-с] пиридин-2-ил) бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(5-метил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-с] пиразол-2 (4H) -ил) бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(5-изопропил-5, 6-дигидропирроло [3, 4-с] пиразол-2 (4H) -ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(6-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-2H-пиразоло [3, 4-с] пиридин-2-ил) бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(6-этил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-2H-пиразоло [3, 4-с] пиридин-2-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(3'-(5-изопропил-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил-[1, 1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(3'-(5-этил-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил-[1, 1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4, 5, 6, 7-

тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3*R*)-1-((7-хлор-2-(3'-(5-(1-гидроксипропан-2-ил)-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(циклопропилметил)-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(1-гидроксипропан-2-ил)-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*S*)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-гидроксиэтил)-4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) азетидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*)-1-((2-(2-хлор-2'-метил-3'-(4, 5, 6, 7-тетрагидротиазоло [5, 4-с] пиридин-2-ил) - [1, 1'-бифенил] -3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидрооксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5-триметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-

метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) азетидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -3- ((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) -2,2-диметилпропановой кислоты; и

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло [3,4-с] пиридин-2-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

63. Соединение по п. 1, выбранное из:

(R) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо [4,5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

1- ((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо [4,5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(S) -2- ((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-

имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) пропановой кислоты;

(1*R*, 4*R*) -4- ((2-(2'-хлор-3'-(1, 5-диметил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1*H*-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклогексанкарбоновой кислоты;

(*S*) -1- ((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1*H*-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*S*) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил) -1-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1*H*-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*S*) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(1, 5-диметил-1, 4, 5, 6-тетрагидропирроло [3, 4-*d*] имидазол-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*) -1- ((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1*H*-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-(1-(2-гидроксиэтил) азетидин-3-ил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3*R*) -1- ((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(3-(пирролидин-2-ил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3*R*) -1- ((7-циано-2-(2, 2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-2-ил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3*R*) -1- ((7-циано-2-(2, 2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-2-ил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(*R*) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((*R*)-3-гидрокси-пирролидин-1-

ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -3- ((7-циано-2- (3'- (3- (3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) пропановой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2- (3'- (3-фтор-4- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) пиридин-2-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2- (2'-хлор-3'- (6-изопропил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-2Н-пиразоло [3, 4-с] пиридин-2-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) -N-метилпирролидин-3-карбоксамиды;

(R) -1- ((2- (2'-хлор-3'- (6-изопропил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-2Н-пиразоло [3, 4-с] пиридин-2-ил) -2-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) -N- (2-гидроксиэтил) пирролидин-3-карбоксамиды;

(R) -1- ((7-циано-2- (3'- (5- (2- (диметиламино) ацетил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2- (3'- (5- (3- (диметиламино) пропаноил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2- (2, 2'-диметил-3'- (5- (S) -1-метилпирролидин-2-карбонил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2- (2, 2'-диметил-3'- (5- (2- (4-метилпиперазин-1-ил) ацетил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2- (3'- (5- (2- (диметиламино) ацетил) -5, 6-дигидро-4Н-пирроло [3, 4-d] тиазол-2-ил) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой

кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(изопропиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(3'-(5-(2-(азетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид;

N-(2-(((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)амино)этил)ацетамида;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-N-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-карбоксамид;

5-((2-гидроксиэтил)амино)метил)-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила;

(R)-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

1-((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(метил-L-пролил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(3-(диметиламино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(3'-(5-(2-(азетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-(2-(2-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил) пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(3'-(3-(азетидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксиазетидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-

диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(7-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) пиридо [3, 2-d] пиримидин-4-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(1-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) этил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2, 2'-диметилбифенил-3-иламино) -1, 7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4, 5, 6, 7-тетрагидро-1H-имидазо [4, 5-с] пиридин-2-карбоксамидо) -2-метил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-ил) амино) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(4-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-ил) амино) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((S)-2-гидроксипропил) амино) метил) -1, 7-нафтиридин-8-ил) амино) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((R)-2-гидроксипропил) амино) метил) -1, 7-нафтиридин-8-ил) амино) -2, 2'-диметил- [1, 1'-бифенил] -3-ил) бензо [d] оксазол-5-

ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(2-хлор-5-(5-цианопиридин-3-ил) метокси)-4-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) феноксид) метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-(4-(3'-(5-((R)-3-карбоксихидрокси-пирролидин-1-ил) метил)-7-хлорбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) метокси)-5-хлор-2-(5-цианопиридин-3-ил) метокси) бензил) пиперидин-2-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-(2-хлор-5-(5-цианопиридин-3-ил) метокси)-4-((2-гидроксиэтил) амино) метил) феноксид) метил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-(5-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил) имидазо[1,2-а]пиазин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты; и

1-((7-хлор-2-(2'-хлор-3'-(5-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил) метил)-3-метилпиазин-2-илокси) метил)-2-метилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

64. Соединение по п. 1, выбранное из:

1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо) бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-циано бензо[d]оксазол-5-ил) метил) пиперидин-

4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-d]имидазол-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(3R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

1-((2-(2'-хлор-3'-(1,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1,5,6-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-

ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((2- (2-хлор-3'- (3- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-метилбифенил-3-ил) -7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(1R, 3S) -3- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновой кислоты;

(1S, 3R) -3- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновой кислоты;

(R) -4- (2- ((7-циано-2- (3'- (3- ((3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин -8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) этил) бензойной кислоты;

цис-4- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклогексанкарбоновой кислоты;

2- ((R) -1- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ил) уксусной кислоты;

2- ((S) -1- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-ил) уксусной кислоты;

(1R, 2S) -2- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин-8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновой кислоты;

2- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин -8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азабицикло [2.2.1] гептан-5-карбоновой кислоты;

2- ((7-циано-2- (3'- (3- ((R) -3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин -8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азаспиро [3.3] гептан-6-карбоновой кислоты;

(R) -2- ((7-циано-2- (3'- (3- ((3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил) -1, 7-нафтиридин -8-иламино) -2, 2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азабицикло [2.1.1] гексан-4-

карбоновой кислоты;

(1S,2S)-2-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновой кислоты;

цис-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклобутан карбоновой кислоты;

транс-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклобутанкарбоновой кислоты;

(1S,3S)-3-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) циклопентанкарбоновой кислоты;

(R)-4-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метиламино) бицикло[2.2.1] гептан-1-карбоновой кислоты;

2-(транс-4-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метиламино) циклогексил) уксусной кислоты;

1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-5-ил) метил)-3-(метокси метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((R)-3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-((3-гидрокси пирролидин-1-ил) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((2-гидроксиэтиламино) метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо[d]оксазол-

5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((2-гидроксиэтил) (метил) амино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-2-гидроксипропиламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((R)-2-гидроксипропиламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-(пирролидин-1-илметил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((R)-1-гидрокси пропан-2-иламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(3-((метиламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) бифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-иламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((1-гидроксициклопропил) метиламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-((S)-3-гидрокси-3-

метилпирролидин-1-ил) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-
диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-
метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-(1-гидроксипропан-2-
иламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-
ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-(1-гидроксипропан -2-
иламино) метил) -1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-
ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-(2-гидроксипропил амино) метил) -
1,7-нафтиридин-8-ил амино) -2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо
[d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(3-(2-гидроксипропиламино) метил) -
1,7-нафтиридин-8-иламино) -2,2'-диметилбифенил-3-
ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(7-((R)-3-гидроксипирролидин-1-
ил) метил) пиридо [3,2-d] пиримидин-4-иламино) -2,2'-диметилбифенил-
3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой
кислоты;

(S) -1- ((7-циано-2-(3'-(7-((R)-3-гидроксипирролидин-1-
ил) метил) пиридо [3,2-d] пиримидин-4-иламино) -2,2'-диметилбифенил-
3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(7-((3-гидроксипирролидин-1-
ил) метил) пиридо [3,2-d] пиримидин-4-иламино) -2,2'-диметилбифенил-
3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(7-((S)-2-
гидроксипропиламино) метил) пиридо [3,2-d] пиримидин-4-иламино) -
2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-
метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(7-(пирролидин-1-
ил) метил) пиридо [3,2-d] пиримидин-4-иламино) бифенил-3-
ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((8-(3'-(7-циано-5-((S)-2-
гидроксипропиламино) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-
диметилбифенил-3-иламино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-
3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((8-(3'-(7-циано-5-((S)-1-гидроксипропан-2-
иламино) метил) бензо [d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметилбифенил-3-
иламино) -1,7-нафтиридин-3-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой
кислоты;

(S)-1-((8-(3'-(7-циано-5-(2-гидроксипропил амино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(S)-1-((8-(3'-(7-циано-5-(1-гидроксипропан-2-иламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((8-(3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(циклопропилметил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-этилпиперазин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((2-гидроксиэтил) (метил) амино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(цис-3-гидроксициклобутиламино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(транс-3-гидроксициклобутиламино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((2-гидроксиэтил) (метил) амино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-1-гидроксипропан-2-ил) (метил) амино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-2-азаспиро [3.3] гептан-6-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-2-азаспиро [3.3] гептан-6-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-2-азаспиро [3.3] гептан-6-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-2-азабицикло [2.1.1] гексан-4-карбоновой кислоты;

1-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(2-(диметиламино) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] тиазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-2-азабицикло [2.2.1] гептан-5-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло [5,4-c] пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил)-N-(метилсульфонил) пирролидин-3-карбоксамид;

1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло [3,4-c] пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо [d] оксазол-5-ил) метил) азетидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо [d] оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)карбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо [4,5-c] пиридин-5(4Н)-ил) метил) фенилборной кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-

ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азабицикло [2.1.1] гексан-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

1- ((7-циано-2-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

1- ((7-циано-2-(3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(2-(R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(N-изопропил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) пирролидин-3-карбоновой кислоты;

2- ((7-циано-2-(3'-(5-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил) ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -2-азабицикло [2.2.1] гептан-5-карбоновой кислоты;

(R) -1- ((7-циано-2-(3'-(5-(N-(2-гидроксиэтил)-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло [3,4-d] оксазол-2-ил) -2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил) бензо [d] оксазол-5-ил) метил) -3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

2-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

(3R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(5-(2-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(5-(2-(R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((S)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((R)-1-гидроксипропан-2-иламино)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты;

1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

(R)-1-((7-циано-2-(3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты;

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексанкарбоновой кислоты;

(R)-3-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты;

(R)-3-(2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)-1-

метилциклобутанкарбоновой кислоты;

4-(2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) циклогептанкарбоновой кислоты;

(R)-4-(2-(2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) этил) циклогексанкарбоновой кислоты;

цис-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) метил) циклогексанкарбоновой кислоты;

(R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) метил) бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

(R)-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((3-гидроксипирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) метил)-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты;

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-((5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) метил) циклогексанкарбоновой кислоты; и

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(пирролидин-1-ил) метил) бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил) метил) циклогексанкарбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер.

65. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклоалкил, причем каждый 5-10-членный гетероарил и 4-11-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А

необязательно замещено 1, 2 или 3 R⁶ заместителями;

L представляет собой связь, -C(O)NR¹³⁻, -NR¹³C(O)-, O или -NR¹³⁻;

один из R¹ и R² представляет собой -(CR⁸R⁹)_p-NR¹⁰R¹¹, а другой представляет собой H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген или OH, причем C₁₋₄ алкил и C₁₋₄ алкокси группы R¹ или R² необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галогена, OH, NH₂, -NHC₁₋₄ алкила и -N(C₁₋₄ алкила)₂;

R³ представляет собой метил или галоген;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген или OH;

R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R⁶ независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, CN, OR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, NHR^a, NR^aR^a и NR^aC(O)R^a, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил и C₃₋₁₀ циклоалкил группы R⁶ необязательно замещен 1 или 2 R^b заместителями;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -COOH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -NHC₁₋₄ алкила, -N(C₁₋₄ алкила)₂, C₁₋₄ галогеналкила и C₁₋₄ галогеналкокси;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -C(O)R^g, -C(O)OR^g и -C(O)NR^gR^g, причем каждый C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил R¹⁰ или R¹¹ необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

или R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R^h заместителями;

R¹² представляет собой H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкил, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галоген или OH;

каждый R¹³ независимо представляет собой H, C₁₋₆ галогеналкил или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ галогеналкокси, CN, галогена или OH;

каждый R^a независимо выбран из H, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-10} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-10} циклоалкил R^a необязательно замещен 1 или 2 R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2 , OR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, NHR^e , NR^eR^e и $NR^eC(O)R^e$, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, (5-10 членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-10 членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2 , OR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; причем каждый C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, (5-10 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-10 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^b дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^c необязательно замещен 1, 2 или 3 R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, NHR^g , NR^gR^g и $NR^gC(O)R^g$;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, NHR^i , NR^iR^i и $NR^iC(O)R^i$;

каждый R^i независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0, 1 или 2;

нижний индекс n представляет собой целое число 0, 1 или 2;

и

нижний индекс p представляет собой целое число 1, 2 или 3;

66. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-11-членный гетероциклоалкил или C_{6-10} арил, причем каждый 5-10-членный гетероарил и 4-11-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1, 2 или 3 R^6 заместителями;

L представляет собой связь, $-C(O)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)-$, $-(CR^{14}R^{15})_q-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_q-$ или $-NR^{13}-$;

один из R^1 и R^2 представляет собой $-(CR^8R^9)_p-NR^{10}R^{11}$, а другой представляет собой H, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, причем C_{1-4} алкил и C_{1-4} алкокси группы R^1 или R^2 необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкокси, CN, галогена, OH и NH_2 ;

R^3 представляет собой метил или галоген;

R^4 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

каждый R^6 независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, OR^a , NHR^a , NR^aR^a , C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, OR^a и $C(O)R^a$, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^6 необязательно замещен 1 или 2 R^b заместителями;

каждый R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{14} и R^{15} каждый независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^7 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, CN, галоген или OH;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, CN, OH и C_{1-4} алкила;

R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил R^{10} или R^{11} необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

или R^{10} и R^{11} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R^h заместителями;

R^{12} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, (5-14-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-14-членный гетероциклоалкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- R^a необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^e , $C(O)OR^e$, NHR^e и NR^eR^e , причем каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 4-14-членный гетероциклоалкил R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, OH, OR^c , $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NH_2 , NHR^c , NR^cR^c и $NR^cC(O)R^c$; причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил R^b дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-10} циклоалкила, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$ и $NR^gC(O)R^g$;

каждый R^g независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$ и $C(O)OR^i$;

каждый R^i независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1;

нижний индекс n представляет собой целое число 0 или 1; и

нижний индекс p представляет собой целое число 1 или 2.

67. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, отличающееся тем, что:

кольцо А представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклоалкил, причем каждый 5-10-членный гетероарил и 4-11-членный гетероциклоалкил имеет 1-4 гетероатома в качестве членов кольца, выбранных из N, O и S, причем атом N или S в качестве членов кольца необязательно окислен, и каждый один или более атомов углерода в качестве членов кольца необязательно замещены карбонильной группой; и где кольцо А необязательно замещено 1 или 2 R⁶ заместителями;

L представляет собой связь, -C(O)NR¹³-, -NR¹³C(O)- или -NR¹³-;

один из R¹ и R² представляет собой -(CR⁸R⁹)_p-NR¹⁰R¹¹, а другой представляет собой H, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, причем C₁₋₄ алкил и C₁₋₄ алкокси группы R¹ или R² необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкокси, CN, галогена, OH и NH₂;

R³ представляет собой метил или галоген;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, CN, галоген или OH;

R⁵ представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, CN, галоген или OH;

каждый R⁶ независимо выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, OR^a, NHR^a, NR^aR^a и C₃₋₁₀ циклоалкила, причем каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил и C₃₋₁₀ циклоалкил группы R⁶ необязательно замещен 1 или 2 R^b заместителями;

R⁷ представляет собой H, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ алкокси, CN, галоген или OH;

каждый R⁸ и R⁹ независимо выбран из H, галогена, CN, OH и C₁₋₄ алкила;

каждый R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, причем каждый C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил группы R¹⁰ или R¹¹ необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

или R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, причем 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 R^h заместителями;

R¹² представляет собой H или C₁₋₄ алкил;

каждый R¹³ независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

каждый R^a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₃₋₁₀

циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 R^d заместителями;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^e и $C(O)OR^e$, причем каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил группы R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, CN, OH, NH_2 , NHR^c , NR^cR^c , и $NR^cC(O)R^c$; причем каждый C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил и 4-10 членный гетероциклоалкил группы R^b дополнительно необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, CN, OR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$ и $C(O)OR^g$;

каждый R^g независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, OR^i , $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$ и $C(O)OR^i$;

каждый R^i независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

нижний индекс m представляет собой целое число 0 или 1;

нижний индекс n представляет собой целое число 0 или 1; и

нижний индекс p представляет собой целое число 1 или 2.

68. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

69. Способ ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанный способ включает введение пациенту соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера.

70. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера.

71. Способ усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента, причем указанный способ включает введение

пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера.

По доверенности